



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**CIMENTOPLASTIA ASSOCIADA A RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LESÕES
OSTEOLÍTICAS DO ESQUELETO APENDICULAR EM CANÍDEOS**

Ivo Henrique Antunes do Espírito Santo

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

Doutor António José de Almeida Ferreira

Doutor Luís Miguel Alves Carreira

Dr. Gonçalo Eduardo Victor Vicente

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2012

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**CIMENTOPLASTIA ASSOCIADA A RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LESÕES
OSTEOLÍTICAS DO ESQUELETO APENDICULAR EM CANÍDEOS**

Ivo Henrique Antunes do Espírito Santo

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

Doutor António José de Almeida Ferreira

Doutor Luís Miguel Alves Carreira

Dr. Gonçalo Eduardo Victor Vicente

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2012

LISBOA

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Carreira por me aceitar como seu orientando, pela sua disponibilidade e empenho durante o desenvolvimento da dissertação e pela sua constante boa disposição.

Ao Dr. Gonçalo Vicente não só por me ter co-orientado e partilhado o seu imenso conhecimento, mas sobretudo pela sua amizade, por ter acreditado sempre nas minhas capacidades e pelo exemplo que é como pessoa, profissional e mestre.

Ao Dr. Massimo Vignoli por ter sugerido o tema da minha dissertação e ter possibilitado a minha participação no estudo que será apresentado.

Ao corpo clínico e aos auxiliares do *S.O.S. Animal Catycan* por terem feito da sua “casa” também a minha, por toda a sabedoria, humildade e sentido de igualdade que me transmitiram e por terem tornado tal experiência tão inesquecível, profissional e pessoalmente!

Aos médicos veterinários, auxiliares, recepcionistas e funcionários do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, aos quais serei eternamente grato por toda a disponibilidade dedicada na minha aprendizagem, pelo sentido de responsabilidade que me foi inculcido e por me terem acolhido com tanta alegria e simpatia durante todo o meu percurso nesta escola.

À equipa de médicos veterinários do *Centro Oncologico Veterinario*, da *Clinica Veterinaria dell’Orologio* e da *D.V.L. - Diagnostica Veterinaria di Laboratorio* pela oportunidade que me foi concedida, por cada momento de boa disposição e de aprendizagem e pelos exemplos que tive a oportunidade de conhecer, que no futuro me permitirão ser um melhor profissional.

À Professora Doutora Sandra Jesus pelos seus ensinamentos profissionais e pessoais e pela ajuda prestada na elaboração deste trabalho (espero nunca desiludi-la!). À Professora Doutora Cristina Vilela pelo exemplo de força e motivação e pelo seu envolvimento no processo de procura de instituições onde estagiar. À Professora Doutora Berta São Braz pela sua alegria e por ter sempre um bom conselho quando mais precisamos. À Professora Doutora Ana Duarte e à Professora Doutora Teresa Villa de Brito pela sua disponibilidade em nos ajudar e ouvir.

À Dra. Rita Delgado Rodrigues, à Dra. Marta Delgado e ao Dr. Francisco Costa, da Vet América, com quem dei os primeiros passos na prática clínica em Medicina Veterinária.

A todos os meus amigos por fazerem de mim quem sou. Não os nomearei, pois tenho a certeza que, aqueles que amo como irmãos, saberão quem são! F.L.E.!

À Magdalena Wiesmayr, *my beautiful stranger*, pelo seu sorriso inspirador.

Aos meus pais por toda a admiração e amor que sinto por eles e por tudo o que proporcionaram a mim e à minha irmã. Obrigado por serem os meus heróis! À minha Mana, Ritinha, pela cumplicidade e amizade, por ser única e brilhante, por ser a minha mana mais velha, ainda sem o ser! Às minhas velhotas Avó Rosa, Avó Ana, Avó Piedade, Avó Lila e Tia João por me terem ensinado a rir, pela sua sapiência e por serem tão bonitas! Aos meus tios, padrinhos e primos, um grande obrigado! Ao meu Avô Janecas e ao meu Avô Antunes...

Por fim, não poderia deixar de agradecer ao Yorek, ao George e ao Thor. Sem eles este estudo não teria sido possível.

CIMENTOPLASTIA ASSOCIADA A RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LESÕES OSTEOLÍTICAS DO ESQUELETO APENDICULAR EM CANÍDEOS

Resumo

O presente estudo incidiu numa amostra de 3 canídeos, respectivamente diagnosticados com quisto aneurismático ósseo, osteossarcoma e tumor de células gigantes, ao nível do esqueleto apendicular. O mesmo teve como objectivos: 1) descrever o tratamento multimodal de lesões osteolíticas apendiculares em canídeos, envolvendo cimentoplastia (pela técnica percutânea guiada por tomografia computadorizada [TC] ou pela técnica após curetagem das lesões), combinada com radioterapia por megavoltagem de electrões e com outra terapêutica adjuvante, considerada como adequada em cada caso; 2) descrever complicações e efeitos secundários; 3) sugerir correcções às técnicas propostas; 4) estudar a eficiência de tais protocolos no alívio da dor e no controlo local das referidas lesões e a sua influência no decurso da doença, baseados no período de seguimento dos casos clínicos descritos, o qual compreendeu 72 a 406 dias.

As técnicas e o tratamento multimodal propostos foram simples, bem-sucedidos e seguros nos casos descritos. O protocolo multimodal foi bem tolerado por todos os canídeos e as complicações e efeitos secundários da terapêutica aplicada foram mínimos. Em resposta ao tratamento, foi registado alívio completo da dor nos 3 pacientes, que se prolongou por todo o período de seguimento. Adicionalmente, as lesões foram consideradas como radiologicamente estacionárias até ao fim do período de seguimento em 2 canídeos. Contudo, um terceiro paciente sofreu fractura patológica 396 dias após o início do tratamento.

Do conhecimento do autor, este constitui o primeiro estudo no âmbito da Medicina Veterinária, no qual foi descrito o tratamento multimodal, envolvendo cimentoplastia e radioterapia por megavoltagem, em lesões osteolíticas apendiculares, que não exclusivamente osteossarcomas, e a técnica de cimentoplastia percutânea guiada por TC. Adicionalmente, é o primeiro estudo em Medicina Veterinária, em que foram descritas as técnicas radioterapia em quistos aneurismáticos ósseos e em tumores de células gigantes.

Palavras-chave: Tratamento multimodal; Lesões osteolíticas apendiculares caninas; Cimentoplastia percutânea guiada por TC; Cimentoplastia após curetagem; Radioterapia por Megavoltagem; Alívio da dor.

CIMENTOPLASTY COMBINED WITH RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF APPENDICULAR OSTEOLYTIC LESIONS IN DOGS.

Abstract

The current study used a sample of 3 dogs, diagnosed respectively with an aneurysmal bone cyst, an osteosarcoma and a Giant Cell Tumor, at the appendicular skeleton, and aimed to: 1) describe the multimodal treatment of appendicular osteolytic lesions, using cementoplasty (by Computed Tomography (CT)-guided percutaneous technique or by the technique following curettage) combined with electrons megavoltage radiation therapy and other adjuvant therapy, considered pertinent in each case ; 2) report the complications and adverse side effects of the treatment; 3) suggest corrections of the proposed techniques; 4) study the efficiency of the treatment in enhancing pain relief and local control of the lesions and its influence in the course of the disease, based on the follow-up period of the reported cases, which ranged from 72 till 406 days.

The techniques and the multimodal treatment described were simple, well-succeeded and safe in the reported cases. The multimodal protocol was well tolerated in all patients and the complications and adverse side effects were minimal. The treatment achieved complete pain relief, which remained till the end of the follow-up period in all patients. Moreover, the lesions were considered radiologically stable during the whole follow-up period in 2 dogs. However, one patient experienced pathologic fracture 396 days after the beginning of the treatment.

To the author's knowledge, this is the first study in veterinary medicine reporting the mentioned multimodal treatment in other appendicular osteolytic lesions than osteosarcoma, and describing the CT-guided percutaneous cementoplasty. This is also the first study describing the radiation therapy techniques for aneurysmal bone cysts and giant cell tumors in veterinary medicine.

Key-words: Multimodal Treatment; Canine appendicular osteolytic lesions; Percutaneous Cementoplasty under CT guidance; Curettage followed by cementoplasty; Megavoltage Radiation therapy; Pain relief.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Resumo	iii
Abstract.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	xiii
INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TECIDO ÓSSEO E O OSSO.....	3
1.1 Células do tecido ósseo e remodelação óssea.....	4
2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE LESÕES OSTEOLÍTICAS.....	5
2.1 Osteossarcoma	6
2.2 Tumor de células gigantes	8
2.3 Quisto aneurismático ósseo	9
2.4 Mecanismo fisiopatológico de lesões osteolíticas.....	10
2.5 Mecanismo fisiopatológico da dor associada a lesões líticas ósseas.....	10
3. MODALIDADES TERAPÊUTICAS DE OSTEOSSARCOMAS E DE OUTRAS NEOPLASIAS ÓSSEAS APENDICULARES EM CANÍDEOS.....	11
3.1 Amputação regional	11
3.2 Técnicas cirúrgicas de conservação do membro afectado	12
3.3 Radioterapia	13
3.4 Quimioterapia	13
3.5 Aminobifosfonatos.....	14
3.6 Imunoterapia e modificadores de resposta biológica	15
3.7 Inibidores das metaloproteinases da matriz.....	15
3.8 Anti-inflamatórios não esteróides, glucocorticóides e alcalóides do ópio.....	16
4. TRATAMENTO DE QUISTOS ANEURISMÁTICOS ÓSSEOS E DE TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES	16
5. CIMENTOPLASTIA.....	17
5.1 Cimentoplastia percutânea.....	17

5.1.1 Meios imagiológicos utilizados como guias em cimentoplastias percutâneas	18
5.1.2 Complicações secundárias da cimentoplastia percutânea.....	19
5.2 Cimentoplastia após curetagem das lesões.....	20
5.2.1 Complicações da técnica de cimentoplastia após curetagem.....	21
5.3 Mecanismos de acção responsáveis pelo alívio da dor e controlo local das lesões proporcionados pela cimentoplastia	21
5.4 Suporte mecânico proporcionado pela cimentoplastia.....	22
6. RADIOTERAPIA	23
6.1 Considerações gerais.....	23
6.1.1 Aparelhos de ortovoltagem.....	23
6.1.2 Aparelhos de megavoltagem.....	23
6.1.3 Dose de radiação	25
6.1.4 Conceitos básicos sobre radiobiologia	25
6.1.4.1 Efeito biológico da radiação ionizante	25
6.1.4.2 Fraccionamento em radioterapia.....	26
6.2 Radioterapia de lesões osteolíticas em canídeos	27
6.2.1 Radioterapia paliativa.....	27
6.2.2 Radioterapia com objectivo curativo.....	28
6.2.3 Radioterapia pela administração de radiofarmacêuticos.....	30
6.2.4 Mecanismo de acção da radiação ionizante em lesões osteolíticas	30
6.2.5 Efeitos secundários da radiação ionizante	31
6.2.5.1 Efeitos secundários agudos da radiação.....	31
6.2.5.2 Efeitos secundários tardios da radiação.....	32
6.2.5.3 Indução neoplásica secundária a radiação ionizante.....	33
CAPÍTULO II – ENSAIO CLÍNICO.....	35
1. INTRODUÇÃO	35
2. MATERIAIS E MÉTODOS	36
2.1 Pacientes e critérios de inclusão.....	36
2.2 Cimentoplastia.....	37

2.2.1	Protocolo anestésico	37
2.2.2	Protocolo analgésico e antibiótico	38
2.2.3	Preparação dos pacientes	38
2.2.4	Cimentoplastia percutânea guiada por TC	38
2.2.5	Técnica de cimentoplastia após curetagem da lesão	43
2.2.6	Cuidados pós-cirúrgicos	43
2.3	Radioterapia	44
2.3.1	Anestesia	44
2.3.2	Posicionamento dos pacientes e plano de radioterapia	44
2.3.2.1	Posicionamento e plano do paciente 1	45
2.3.2.2	Posicionamento e plano do paciente 2	46
2.3.2.3	Posicionamento e plano do paciente 3	46
2.3.3	Protocolos de radioterapia	48
2.3.4	Cuidados durante e após a radioterapia	48
2.4	Terapia adjuvante	48
2.5	Medição dos resultados	48
2.5.1	Técnica, complicações e efeitos secundários do tratamento	49
2.5.2	Alívio da dor	50
2.5.3	Controlo local das lesões	51
2.5.4	Influência no decurso da doença	51
3.	RESULTADOS	52
3.1	Técnica, complicações e efeitos secundários do tratamento multimodal	52
3.1.1	Cimentoplastia	52
3.1.1.1	Complicações e efeitos secundários relativos à cimentoplastia	54
3.1.2	Técnica de radioterapia	55
3.1.2.1	Complicações e efeitos secundários relativos à radioterapia	55
3.1.3	Terapia adjuvante	56
3.2	Alívio da dor	56
3.3	Controlo local das lesões	57

3.4	Influência no decurso da doença	62
4.	DISCUSSÃO	63
4.1	Cimentoplastia.....	63
4.1.1	Cimentoplastia percutânea guiada por TC	63
4.1.1.1	Aplicação da TC como guia do procedimento.....	63
4.1.1.2	Calibre da agulha de biópsia	63
4.1.1.3	Cimento ósseo utilizado	64
4.1.1.4	Dificuldade da injeção do cimento ósseo	65
4.1.1.5	Complicações da cimentoplastia percutânea	66
4.1.2	Técnica de cimentoplastia após curetagem	69
4.1.2.1	Complicações da técnica de cimentoplastia após curetagem.....	70
4.1.3	Distribuição do cimento ósseo no interior das lesões	71
4.2	Radioterapia	71
4.2.1	Planos e protocolos administrados.....	71
4.2.2	Efeitos secundários agudos da radiação ionizante	72
4.3	Terapia adjuvante.....	74
4.4	Alívio da dor	75
4.5	Controlo local das lesões	76
4.6	Influência no decurso da doença	78
4.6.1	Fractura patológica.....	78
4.6.2	Tenossinovite do músculo bíceps braquial diagnosticada no paciente 2.....	79
4.6.3	Doença metastática.....	80
4.6.4	Tempo de sobrevida.....	81
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	BIBLIOGRAFIA.....	85
	ANEXOS.....	101
	Anexo I.....	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estudo de TC inicial com contraste da lesão na metáfise distal da ulna direita do paciente 1.	39
Figura 2. Marcação do local a incidir com um marcador estéril radiopaco durante a cimentoplastia percutânea guiada por TC no paciente 1.	40
Figura 3. Inserção da agulha de biópsia na lesão durante a cimentoplastia no paciente 1.	41
Figura 4. Estudo de TC para avaliar o posicionamento da agulha de biópsia durante a cimentoplastia dos pacientes 1 e 2 (plano transversal).....	41
Figura 5. Injecção do cimento ósseo durante a cimentoplastia do paciente 1.	42
Figura 6. Estudo de TC realizado durante o preenchimento por cimento ósseo da lesão no paciente 2 (plano transversal).	42
Figura 7. Curetagem da lesão no paciente 3.....	43
Figura 8. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 1.....	46
Figura 9. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 2.....	47
Figura 10. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 3.....	47
Figura 11. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 1 imediatamente após a cimentoplastia.	53
Figura 12. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 2 imediatamente após a cimentoplastia.	53
Figura 13. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 3 imediatamente após a cimentoplastia.	54
Figura 14. Estudos radiográficos realizados à lesão do paciente 1 durante o período de seguimento.	57
Figura 15. Estudos radiográficos realizados à lesão do paciente 2 durante o período de seguimento.	59
Figura 16. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 2, 232 dias após início tratamento.	61
Figura 17. Estudos imagiológicos pré-tratamento realizados à lesão do paciente 3....	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Sumário dos protocolos de radioterapia com intuito paliativo e curativo, descritos no tratamento de osteossarcomas apendiculares caninos, e respectivos resultados (no que respeita a resposta, sobrevida e incidência de efeitos secundários agudos, metástases e fractura patológica).....	28
Tabela 2. Dados relativos à raça, sexo, idade, peso, lesão osteolítica diagnosticada e sua localização nos pacientes incluídos no estudo.....	36
Tabela 3. Data de realização da cimentoplastia e início da radioterapia, em cada paciente.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
cGy	Centigray
cm	Centímetro
COX	Enzima ciclo-oxigenase
EV	Endovenoso
G	<i>gauges</i>
Gy	Gray
IL	Interleucina
IL-2 cDNA	DNA complementar da IL-2
IM	Intramuscular
J/kg	Joule por quilograma
kg	Quilograma
kVp	Quilovoltagem máxima
L-MTP-PE	<i>Liposome-encapsulated muramyl tripeptide-hosphatidylethanolamine</i>
MeV	Milhões de volts de electrões
mg/kg	Miligramas por quilograma
ml	Mililitros
mm	Milímetros
MV	Milhões de volts
Nº	Número
PMMA	Polimetilmetacrilato
PO	<i>Per os</i>
RANK	Receptor activador do ligando NFkB
RANKL/ODF	Ligando do receptor activador do NFkB ou Factor de diferenciação dos osteoclastos
SC	Subcutâneo
SSD	Distância da fonte à pele
TC	Tomografia Computorizada
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
¹⁵³ Sm-EDTMP	<i>Samarium-153-lexidronam</i>
°	Graus

INTRODUÇÃO

O estudo apresentado no presente documento foi elaborado no âmbito do Estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária realizado na Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa, na área de Clínica de animais de companhia.

O Estágio curricular compreendeu o seguimento das actividades clínicas de duas instituições diversas, em diferentes períodos. O estágio curricular realizado na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia e Exóticos decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (Lisboa, Portugal), sob a orientação do Professor Doutor Miguel Carreira e co-orientação do Dr. Gonçalo Vicente. Este estágio decorreu entre Outubro e Dezembro de 2010 e teve a duração aproximada de 490 horas. O estágio curricular efectuado na área de Oncologia Veterinária em Animais de Companhia teve lugar no Centro Oncologico Veterinario (Sasso Marconi, Bolonha, Itália), no âmbito do programa de mobilidade de estudantes *Erasmus placement*, sob a orientação do Doutor Massimo Vignoli, de Fevereiro a Maio de 2011, compreendendo um total de aproximadamente 780 horas.

O período de estágio teve como principais objectivos aprofundar os conhecimentos previamente adquiridos e ampliar competências nas áreas mencionadas no parágrafo anterior. Durante o estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária foi possível participar nas actividades clínicas relacionadas com: 1) Medicina Interna e de Especialidades (tais como medicina preventiva, doenças infecciosas e parasitárias, oncologia, endocrinologia, cardiologia, pneumologia, cuidados intensivos, odontologia e estomatologia, gastroenterologia, ortopedia, traumatologia, neurologia, dermatologia, nefro-urologia, andrologia, ginecologia e obstetrícia, oftalmologia, e comportamento animal), nomeadamente realização da anamnese e do exame físico de estado geral, acompanhamento das consultas e de casos clínicos (elaboração do plano de diagnóstico e discussão de resultados obtidos nos exames complementares e da terapia a aplicar), realização de procedimentos médicos, colheita e preparação de amostras biológicas, contenção dos pacientes e comunicação com os proprietários dos pacientes; 2) Imagiologia (Radiografia, TC, Ecografia e Endoscopia), na preparação e posicionamento dos pacientes, selecção dos planos e protocolos a efectuar e discussão dos resultados obtidos; 3) Cirurgia Geral e de Especialidades, sobretudo preparação dos pacientes e desempenho dos papéis de cirurgião secundário, anestesista e circulante; 4) Prática de Internamento, designadamente monitorização e prestação de cuidados aos pacientes, preparação e administração de medicação e participação nas rondas clínicas. Foi também possível assistir a aulas de Especialidades, leccionadas por clínicos com especial interesse nas respectivas áreas, e acompanhamento das sessões de quimioterapia em pacientes oncológicos.

No estágio realizado no Centro Oncológico Veterinário, foi possível assistir e colaborar durante as consultas de Oncologia médica e de Radio-oncologia, assim como na administração de quimioterapia e de radioterapia (nomeadamente, preparação dos pacientes, anestesia, preparação dos quimioterápicos ou dos planos de radiação e monitorização dos pacientes após os tratamentos). Foi também possível a realização de citologias e biópsias e a recolha de outras amostras biológicas. Adicionalmente, foi adquirido conhecimento sobre planeamento terapêutico baseado em TC de radioterapia por megavoltagem de fótons. Ainda durante este estágio foi desenvolvido o presente estudo, intitulado por “Cimentoplastia associada a radioterapia no tratamento de lesões osteolíticas do esqueleto apendicular em canídeos”, o qual constitui uma parte preliminar de um projecto ainda a decorrer no Centro Oncológico Veterinário, em parceria com a Clínica Veterinária dell’Orologio (Sasso Marconi, Bolonha, Itália). A justificação deste tema para a Dissertação de Mestrado deveu-se ao particular interesse pelas áreas de oncologia e de manejo e controlo da dor, numa área da Medicina Veterinária ainda incipiente, mas com um peso importante na qualidade de vida dos pacientes: o tratamento de lesões osteolíticas, de natureza neoplásica ou não. Simultaneamente, foi proposta a realização de um artigo científico, sobre um dos casos descritos no presente estudo, denominado “*CT-guided cementoplasty combined with megavoltage radiotherapy for the treatment of an aneurysmal bone cyst in a dog*”, actualmente em processo de revisão.

O presente documento encontra-se estruturado em dois capítulos. O primeiro compreende uma revisão da literatura, a qual incidiu em: considerações gerais sobre o tecido ósseo, o osso e lesões osteolíticas (com particular interesse nos osteossarcomas, tumores de células gigantes e quistos aneurismáticos ósseos); mecanismo fisiopatológico e dor associada a lesões osteolíticas; diferentes modalidades terapêuticas de lesões osteolíticas apendiculares em canídeos; generalidades sobre cimentoplastia (pela técnica percutânea e pela técnica após curetagem das lesões) e sobre radioterapia. O segundo capítulo inclui o desenvolvimento experimental, seus procedimentos, resultados e discussão.

CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TECIDO ÓSSEO E O OSSO

O tecido ósseo constitui um tipo de tecido conjuntivo especializado, composto por material extracelular calcificado, a matriz óssea, e diversos elementos celulares (Junqueira & Carneiro, 2005; Thompson, 2007). O tecido ósseo, juntamente com os tecidos cartilágneo, fibroso e adiposo, os vasos sanguíneos, os nervos e a medula óssea formam os ossos (Rosenberg & Roth, 2007). Os ossos em conjunto com as suas articulações constituem o sistema esquelético, o qual confere suporte mecânico e protecção aos órgãos moles e possibilita a locomoção (Rosenberg, 2005). O osso intervém ainda na homeostasia de minerais no organismo, servindo como reservatório de cálcio e de outros iões importantes (Junqueira & Carneiro, 2005; Marenzana, Shipley, Squitiero, Kunkel & Rubinacci, 2005).

Anatomicamente, o esqueleto pode ser classificado como: esqueleto axial (que compreende os ossos do crânio, vértebras, costelas e esterno); esqueleto apendicular (relativo aos ossos dos membros torácicos e pélvicos); e, por último, esqueleto esplâncnico (que se refere às formações ósseas ao nível das vísceras ou órgãos moles) (Getty, 1986). Os ossos tubulares são subdivididos ao longo do seu eixo em: epífise (que se estende desde a base da superfície articular até à placa epifisária); metáfise (que compreende a região desde a placa epifisária até onde o osso se torna significativamente mais estreito); e diáfise (que corresponde à região compreendida entre a base de uma metáfise e a base da metáfise oposta) (Rosenberg & Roth, 2007).

Macroscopicamente, o osso evidencia zonas sem cavidades, que correspondem ao osso compacto, e zonas com numerosas cavidades intercomunicantes, que constituem o osso esponjoso (Junqueira & Carneiro, 2005). Nos ossos longos, as epífises são formadas por osso esponjoso recoberto por uma fina camada de osso compacto; enquanto que a diáfise é constituída quase exclusivamente por osso compacto, com uma delgada camada de osso esponjoso na sua superfície interna em torno da cavidade medular (Getty, 1986; Junqueira & Carneiro, 2005).

A matriz óssea é constituída por uma componente orgânica (35%), denominada osteóide, e por uma componente inorgânica ou mineral (65%) (Thompson, 2007). Histologicamente, o tecido ósseo pode ser classificado em dois tipos distintos: o tecido ósseo primário, imaturo ou não lamelar, que é o primeiro a surgir no desenvolvimento fetal e no processo de reparação óssea, caracterizando-se pela presença de fibras de colagénio dispostas de modo desordenado (Junqueira & Carneiro, 2005; Thompson, 2007), e que vai sendo progressivamente substituído pelo tecido ósseo secundário, maduro ou lamelar, cujas fibras de colagénio se encontram organizadas em paralelo, formando lamelas (Thompson, 2007).

Em diversas condições reactivas e neoplásicas, o tecido ósseo primário é aquele predominantemente formado (Rosenberg & Roth, 2007).

Todos os ossos são revestidos na sua superfície interna e externa por camadas de tecido conjuntivo contendo células osteogénicas, que constituem respectivamente o endóstio e o perióstio (Junqueira & Carneiro, 2005).

1.1 Células do tecido ósseo e remodelação óssea

O tecido ósseo sofre continuamente um processo de remodelação, o qual é coordenado pela actividade dos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos (Rosenberg & Roth, 2007; Weisbrode, 2007).

Os osteoblastos são células de origem mesenquimatosa, presentes em qualquer superfície óssea (perióstio, endóstio, osso trabecular e osso intracortical) e responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos da matriz óssea e mineralização da última (osteogénese). Os osteoblastos são progressivamente aprisionados na matriz óssea, originando os osteócitos (Thompson, 2007; Weisbrode, 2007).

Os osteócitos, por sua vez, estão envolvidos na síntese e reabsorção da matriz óssea que lhe é circundante (Thompson, 2007). Os osteócitos libertam mensageiros intercelulares que actuam sobre os osteoblastos e os osteoclastos, induzindo a osteogénese ou iniciando a osteólise (Rosenberg & Roth, 2007). Os osteócitos respondem ainda a discretos fluxos da concentração de cálcio e medeiam a troca do último e de outros iões, entre a matriz óssea e o fluido extracelular (Rosenberg & Roth, 2007; Thompson, 2007), produzindo o fenómeno designado por osteólise osteocítica, o qual não contribui significativamente para o desenvolvimento de lesões ósseas (Weisbrode, 2007).

Já os osteoclastos são células de origem hematopoiética que intervêm na reabsorção de tecido ósseo (osteólise), ao promover a dissolução de cristais de cálcio, pela secreção de iões hidrogénio, digestão de colagénio e ainda pela libertação da cisteína, metaloproteinases e catepsinas (Junqueira & Carneiro, 2005; Weisbrode, 2007; Yoneda et al., 2011). A diferenciação e a activação dos osteoclastos são controladas pelos osteoblastos e pelas células do estroma da medula óssea, através de um complexo mecanismo, no qual intervêm diversos mediadores químicos solúveis (1,25 dihidroxivitamina D₃, interleucina [IL]-1, IL-6, IL-11, factor de necrose tumoral alfa [TNF- α], prostaglandina E₂ e glucocorticóides) e hormonas (nomeadamente a paratormona). Estes induzem a expressão e a secreção do ligando do receptor activador do NFkB (RANKL), também designado por factor de diferenciação dos osteoclastos (ODF). O RANKL liga-se ao receptor activador do NFkB (RANK) presente nos osteoclastos, activando o processo de reabsorção óssea (Kuan Tat, Padrines, Théoleyre, Heymann & Fortun, 2004; Weisbrode, 2007; Blanchard, Duplomb, Baud'huin, & Brounais, 2009; Heymann, 2012). Por outro lado, os osteoblastos sintetizam

osteoprotegenina (OPG), a qual bloqueia as interações RANKL-RANK, inibindo a reabsorção óssea. O balanço entre reabsorção e deposição ósseas depende, pois, do equilíbrio entre os níveis de OPG e RANKL, cuja presença foi demonstrada quer em osteoblastos e osteoclastos, quer a nível sistémico (Honore et al., 2000; Grimaud et al., 2003; Heymann, 2012).

O referido equilíbrio entre a osteogénese e a osteólise, subjacente à remodelação óssea fisiológica, pode ser quebrado não só por neoplasias ósseas primárias e metástases ósseas, mas também por doenças benignas ósseas (Grimaud et al., 2003).

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE LESÕES OSTEOLÍTICAS

A complexidade do crescimento, desenvolvimento e manutenção ósseos e a sua relação com outros sistemas de órgãos torna o sistema esquelético especialmente susceptível a alterações circulatórias, inflamatórias, metabólicas, congénitas e neoplásicas (Rosenberg, 2005).

Uma lesão osteolítica consiste numa área focal de reabsorção óssea (Grimaud et al., 2003), podendo ter subjacente uma ampla variedade de causas etiológicas, entre as quais: neoplasias ósseas primárias (osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, tumor de células gigantes, mieloma múltiplo, lipossarcoma ou linfoma maligno), neoplasias ósseas secundárias (particularmente carcinomas metastáticos), lesões ósseas semelhantes a neoplasia (quistos ósseos solitários ou quisto aneurismático ósseo), infecção (osteíte, osteomielite ou periostite) ou doenças metabólicas (como a osteoporose) (Thompson, 2007; Weisbrode, 2007). Muitas lesões osteolíticas são também acompanhadas por formação de novo tecido ósseo em quantidades variáveis (Weisbrode, 2007). Dor, hipercalcémia, aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina e fractura patológica são potenciais consequências clínicas evidenciadas em pacientes com diagnóstico deste tipo de lesões (Grimaud et al., 2003; Weisbrode, 2007).

Relativamente às neoplasias ósseas primárias, estas podem ter origem em qualquer uma das linhas celulares mesenquimatosas presentes no tecido ósseo e são comuns nos canídeos e, em menor extensão, nos gatos (Dernell, Ehrhart, Straw, & Vail, 2007; Thompson, 2007; Weisbrode, 2007). Em canídeos, a maioria das neoplasias ósseas são malignas, enquanto que em gatos, as neoplasias ósseas malignas e benignas têm aproximadamente igual prevalência. Em ambos raramente são diagnosticadas lesões metastáticas e lesões semelhantes a neoplasias (Cooley & Waters, 1998; Chun, 2005; Dernell et al., 2007; Thompson, 2007). Em contrapartida, em Medicina Humana as lesões neoplásicas ósseas diagnosticadas são, na sua maioria, benignas ou metastáticas (Rosenberg, 2005). Ainda que a classificação histológica de neoplasias ósseas primárias e lesões semelhantes a neoplasia em animais domésticos seja semelhante àquela

desenvolvida em Medicina Humana (Thompson, 2007) e que a oncologia comparada tenha recentemente vindo a adquirir importância no âmbito científico (Rosol, Tannehill-Gregg, LeRoy, Mandi & Contag, 2003; Paoloni & Khanna, 2007; Rowell, MacCarthy & Alvarez, 2011), existem muitas diferenças na morfologia e no prognóstico, que inviabilizam a extrapolação directa entre Medicina Veterinária e Medicina Humana (Thompson, 2007).

2.1 Osteossarcoma

Os osteossarcomas são neoplasias malignas de origem mesenquimatosa, nas quais há produção de osteóide, tecido ósseo imaturo ou ambos (Thompson, 2007; Selvarajah & Kirpensteijn, 2010). A maioria dos osteossarcomas têm origem intraóssea (medular), os quais são denominados de osteossarcomas centrais. Menos frequentemente, os osteossarcomas originam-se a partir do perióstio (periféricos) ou mesmo nos tecidos moles (extra-esqueléticos) (Thompson & Pool, 2002).

Geralmente, os osteossarcomas são lesões com crescimento rápido e doloroso, associadas a metastização e mortalidade precoces (Dernell et al., 2007; Weisbrode, 2007). Em osteossarcomas centrais, o tecido neoplásico tende a preencher a cavidade medular localmente, podendo evidenciar-se formação endóstica de osso imaturo (Thompson, 2007; Weisbrode, 2007). Geralmente, ocorre destruição do tecido ósseo cortical e invasão do perióstio, resultando na formação de quantidades variáveis de tecido ósseo perióstico reactivo (osso imaturo e/ou osteóide) (Misdorp & van der Heul, 1976; Weisbrode, 2007). Adicionalmente, podem ainda estar presentes quantidades diversas de cartilagem e colagénio na matriz das lesões e células gigantes multinucleadas dispersas pela lesão (Thompson, 2007). A osteogénese pode variar entre abundante e disseminada (osteossarcomas predominante produtivos) a mínima (predominantemente líticos) (Weisbrode, 2007). A destruição da cortical óssea pode ser acompanhada por fractura patológica e as lesões osteolíticas tendem a invadir os tecidos moles adjacentes numa fase precoce da doença (Misdorp & van der Heul, 1976; Dernell et al., 2007; Thompson, 2007). Os osteossarcomas raramente penetram a cartilagem articular (Thompson, 2007; Weisbrode, 2007).

Os osteossarcomas constituem aproximadamente 80 a 98% das neoplasias ósseas primárias diagnosticadas em canídeos (Liptak, Dernell, Ehrhart & Withrow, 2004a; Dernell et al., 2007; Thompson, 2007) e 5 a 10 % de todas as neoplasias malignas caninas (Endicott, 2003). Os osteossarcomas são diagnosticados maioritariamente em canídeos com uma idade média de 7 anos, embora esteja referido um pico na incidência aproximadamente aos 2 anos de vida (Thompson & Pool, 2002). As raças de grande porte e gigantes são aquelas mais frequentemente afectadas. As raças com maior incidência de osteossarcomas são a São Bernardo, Dogue Alemão, *Setter* inglês, Dobermann, Rottweiler, Pastor Alemão e

Golden Retriever. Contudo, o peso e sobretudo o tamanho parecem ser os factores predisponentes, mais importantes que a raça (Misdorp & van der Heul, 1976; Dernell et al., 2007). O osteossarcoma apendicular é cerca de 3 a 4 vezes mais frequente do que o axial, sendo as metáfises dos ossos longos as localizações primárias mais comuns, particularmente ao nível do rádio distal, úmero proximal, fémur distal e tibia proximal. O envolvimento dos membros torácicos é 1,6 a 1,8 vezes mais frequente do que o dos membros pélvicos (Endicott, 2003; Thompson, 2007). Contudo, irritação e reparação ósseas crónicas podem resultar em lesões com origem na diáfise e noutras localizações (Thompson & Pool, 2002). Por outro lado, em cães de pequeno porte (<15 kg), foi sugerido que os osteossarcomas representam menos de 50% das neoplasias no esqueleto apendicular e que a sua incidência é maior ao nível do esqueleto axial (Cooley & Waters, 1997; Thompson & Pool, 2002). A literatura não é consensual quanto à existência de uma predisposição quanto ao género, embora seja mais frequente o diagnóstico de osteossarcoma em machos que em fêmeas (rácio de 1:1 a 1,5:1) (Dernell et al., 2007). O desenvolvimento de doença metastática distante do local da lesão primária constitui a principal causa de morte em pacientes com osteossarcoma (Dernell et al., 2007). No momento do diagnóstico inicial, aproximadamente 10% dos canídeos com osteossarcoma apendicular ou axial apresentam metástases pulmonares (Thompson, 2007). No decorrer da doença, tem sido diagnosticada metastização pulmonar em 36 a 71% dos pacientes submetidos a protocolos terapêuticos multimodais com intuito curativo (Berg, Gebhardt & Rand, 1997; Liptak et al., 2004c; Walter et al., 2005; Liptak et al., 2006; McMahon et al., 2011). Localizações secundárias esqueléticas, linfonodos regionais, pele (tecido subcutâneo), cérebro, fígado, rins e baço constituem outros locais potenciais de metastização de osteossarcomas (Green, Adams & Forrest, 2002; Kent, Srom, London & Seguin, 2004; Walter et al., 2005; Liptak et al., 2006; McMahon et al., 2011).

Em gatos, os osteossarcomas constituem cerca de 70% das neoplasias ósseas primárias diagnosticadas (Chun, 2005; Thompson, 2007). Gatos com uma idade média de 10,5 anos são os mais afectados (Thompson & Pool, 2002; Chun, 2005), tendo sido sugerido que nesta espécie o esqueleto apendicular está envolvido apenas em 68% dos casos (Billette, Patnaik, Schrader & Mooney, 1987) e que os membros pélvicos sejam preferencialmente afectados, além de não existir aparentemente predisposição rácica nem de género (Dernell et al., 2007). Adicionalmente, a maioria dos osteossarcomas em gatos tem origem nas diáfises dos ossos longos (Thompson, 2007) e, independentemente da localização primária, o osteossarcoma felino é menos metastático, ainda que localmente invasivo (Chun, 2005).

2.2 Tumor de células gigantes

Os tumores de células gigantes são neoplasias ósseas primárias bem caracterizados em Medicina Humana (Muscolo, Ayerza & Aponte-Tinao, 2001; Werner, 2006), mas raras em animais domésticos, tendo sido somente descritos casos isolados em cães e em gatos. Acredita-se que alguns dos casos descritos em Medicina Veterinária possam representar outros tumores, nos quais células gigantes multinucleadas são predominantes (Thornburg, 1979; Thompson, 2007).

Os tumores de células gigantes constituem lesões osteolíticas geralmente diagnosticadas nas epífises de ossos longos, ainda que também tenha sido evidenciado o envolvimento de metacarpos, crânio, vértebras e costelas, em Medicina Veterinária (Thompson & Pool, 2002; Thompson, 2007). As lesões são caracterizadas histologicamente pela presença de células gigantes multinucleadas em elevado número, estreitamente associadas a células mononucleares. Geralmente, as células gigantes (de grandes dimensões e semelhantes a osteoclastos) encontram-se dispersas uniformemente nas lesões e o seu núcleo assemelha-se aos das células mononucleares. As lesões são acentuadamente vascularizadas e podem conter espaços cavernosos e áreas hemorrágicas. Em alguns casos, podem ainda ser verificadas escassas áreas de formação de colagénio e/ou de osteóide (Ferrerias et al., 2005; Thompson, 2007). As lesões são frequentemente envolvidas por uma fina cápsula óssea, mesmo quando a expansão da massa resulta na destruição do córtex ósseo (Thompson & Pool, 2002).

A histogénese dos tumores de células gigantes continua por esclarecer. Contudo, no âmbito da Medicina Humana, foi proposto que as células gigantes multinucleadas e as suas precursoras, as células histiocíticas mononucleares, são uma componente reactiva secundária à neoplasia, atraídas por citocinas e factores de diferenciação produzidos pelas células neoplásicas (Werner, 2006).

Em humanos, os tumores de células gigantes são predominantemente benignos (Muscolo et al., 2001), tendo sido referidas incidências de metástases pulmonares entre 0 e 4% (Blackley et al., 1999; Boons et al., 2002; Balke et al., 2008; Errani et al., 2010; Ruka et al., 2010). Na literatura de Medicina Veterinária, a informação disponível sobre este tipo de lesões é ainda insuficiente para proporcionar indicações respectivamente a aspectos clínico-patológicos (Thompson & Pool, 2002). Contudo, no que respeita o seu comportamento biológico, estão também descritas a forma benigna e a maligna, sendo a última a mais vulgarmente diagnosticada (Thompson, 2007).

As principais complicações clínicas de tumores de células gigantes são dor, fractura patológica e invasão do tecido ósseo e dos tecidos moles adjacentes (Berg, Gliatto & Wallace, 1990; Thompson & Pool, 2002; Ferrerias et al., 2005).

2.3 Quisto aneurismático ósseo

Os quistos aneurismáticos ósseos consistem em lesões osteolíticas expansivas, caracterizadas pela presença de espaços cavernosos preenchidos por sangue ou fluido sero-sanguinolento, separados por septos de tecido fibroso, tecido fibro-ósseo ou tecido com pronunciada proliferação de células mesenquimatosas indiferenciadas. Nesses septos estão presentes células gigantes multinucleadas dispersas e macrófagos contendo hemossiderina. Pode ser evidenciado osteóide e espículas de tecido ósseo reactivo no tecido conjuntivo adjacente (Shimada, Yanagida, Umemura, Tsukamoto & Suganuma, 1996; Thompson, 2007; Weisbrode, 2007).

Ainda que a sua etiologia e patogenia continuem pouco esclarecidas, os quistos aneurismáticos ósseos têm sido considerados como lesões benignas semelhantes a neoplasia em Medicina Veterinária e Humana (Szendrői, Arató, Hüttl & Szavcsur, 1998; Mendenhall et al., 2006). Foi proposto que os quistos aneurismáticos ósseos resultassem de uma lesão óssea primária, responsável por um distúrbio hemodinâmico, com aumento da pressão venosa (Szendrői et al., 1998; Oliveira, Chou, Perez-Atayde & Rosenberg, 2006). Por outro lado, recentemente têm sido observadas alterações cromossômicas recorrentes em quistos aneurismáticos ósseos em Medicina Humana, sugerindo que estes possam também constituir verdadeiras neoplasias (Oliveira et al., 2004; Oliveira et al., 2006; Panagopoulos, Mertens, Löfvenberg & Mandahl, 2008; Ye et al., 2010). No âmbito da Medicina Veterinária, foi sugerida uma predisposição hereditária em Dobermann (Schrader, 1983, como citado por Sarierler, Cullu, Yurekli, & Birincioglu, 2004, p. 1140).

Os quistos aneurismáticos ósseos têm sido raramente descritos em animais domésticos, pelo que ainda não foi possível determinar a sua prevalência relativamente à idade, sexo ou localização (Shimada et al., 1996; Thompson, 2007). No entanto, têm sido descritos quistos aneurismáticos ósseos ao nível do esqueleto apendicular (sobretudo na metáfise de ossos longos) e do esqueleto axial, sendo as suas principais complicações clínicas dor, fractura patológica e invasão do tecido ósseo adjacente (Biller, Johnson, Birchard & Fingland, 1987; Pernell, Dunstan & DeCamp, 1992; Shimada et al., 1996; Nomura & Sato, 1997; Sarierler et al., 2004), tendo ainda sido descrito um caso de recidiva local ou possível transformação maligna após tratamento (Barnhart, 2002). Aparentemente, os quistos aneurismáticos ósseos não metastizam, embora tenha sido descrito um caso de metastização pulmonar, hepática e renal num paciente humano (van de Luitgaarden et al., 2009).

2.4 Mecanismo fisiopatológico de lesões osteolíticas

Considerando que a remodelação óssea é o resultado das actividades osteoblástica e osteoclástica, a osteólise secundária a processos patológicos ósseos deve ser considerada como uma consequência da perturbação dos mecanismos que controlam a comunicação intercelular (Grimaud et al., 2003).

Historicamente, tem sido proposto que a osteólise secundária a processos patológicos ósseos é consequência da actividade osteoclástica, enquanto que a osteogénese, especialmente frequente em neoplasias com substancial estroma fibroso, tem sido atribuída pelo menos em parte ao stress mecânico num córtex fragilizado. No entanto, factores de crescimento, citoquinas, prostaglandinas, iões hidrogénio e enzimas, libertados por células inflamatórias (secundárias a necrose e inflamação), por células tumorais (se for esse o caso) e pelos próprios osteoclastos, têm sido também implicados na proliferação e hipertrofia dos últimos e na formação de novo tecido ósseo (Mercadante, 1997; Weisbrode, 2007; Delaney, Fleetwood-Walker, Colvin & Fallon, 2008; Blanchard et al., 2009). Adicionalmente, os resultados obtidos por um estudo recente de Medicina Humana (Grimaud, et al., 2003) em lesões osteolíticas, neoplásicas e não neoplásicas, sugeriram que a expressão de RANKL e o rácio RANKL/OPG estão significativamente aumentados em lesões caracterizadas por osteólise grave e que a gravidade da osteólise se correlaciona positivamente com o aumento dos níveis séricos de RANKL e com o rácio RANKL/OPG. Nesse estudo, foram verificadas flutuações mínimas dos níveis séricos de OPG, com a excepção da forte expressão de OPG nas lesões osteolíticas de tumores de células gigantes (atribuída à reacção dos tecidos normais à activação osteoclástica, de modo a contrabalançar os níveis séricos elevados de RANKL).

2.5 Mecanismo fisiopatológico da dor associada a lesões líticas ósseas

Os mecanismos fisiopatológicos da dor sentida em pacientes com lesões osteolíticas, não acompanhada de fractura patológica, não estão ainda completamente esclarecidos (Clohisy & Mantyh, 2004; Yoneda et al., 2011). Contudo, a gravidade da dor induzida por este tipo de lesões parece estar relacionada com o micro-ambiente único do osso, com a remodelação óssea e osteólise subjacente (Honore et al., 2000; Delaney et al., 2008).

Um dos mecanismos propostos subjacente à dor secundária à presença de lesão osteolítica envolve a infiltração neoplásica ou a compressão pelas lesões osteolíticas de fibras nervosas sensoriais aferentes, presentes ao nível do perióstio, tecido ósseo mineralizado e medula óssea (Mach et al., 2002; Peters et al., 2005). O aumento da pressão intra-óssea e o estiramento do perióstio, a presença de microfracturas e o stress mecânico (secundários à diminuição da densidade e destruição da arquitectura ósseas) e espasmos musculares

reactivos têm sido igualmente implicados na dor óssea (Mercadante, 1997; Nebbia, Ortholan, & Gerard, 2005; Looney, 2010). A dor óssea pode também dever-se ao microambiente ácido ósseo, secundário à libertação de iões hidrogénio na osteólise (Yoneda et al., 2011). Adicionalmente, a estimulação dos nociceptores no tecido ósseo por mediadores químicos (como citoquinas, prostaglandinas, endotelinas e factores de crescimento), libertados por osteoclastos, células inflamatórias e, se for o caso, células neoplásicas, assim como pelos tecidos lesados, constitui outro mecanismo proposto (Schwei et al., 1999; Peters et al., 2004; Goblirsch, Zwolak & Clohisey, 2005; Yoneda et al., 2011). Em pacientes com lesões neoplásicas ósseas, foi ainda demonstrada reorganização celular de segmentos da medula espinal que recebem os impulsos nervosos das fibras sensoriais aferentes, nomeadamente hipertrofia astrocítica, a qual pode ser responsável pelo aumento da reactividade a estímulos nociceptivos nesses pacientes (Schwei et al., 1999). Foi ainda proposto que a OPG pode estar envolvida no mecanismo fisiológico da dor em lesões osteolíticas, ao reduzir potencialmente as alterações neuro-químicas ao nível da medula espinal e a sensibilidade dos neurónios primários aferentes a estímulos dolorosos em pacientes com tumores ósseos (Honore et al., 2000).

3. MODALIDADES TERAPÊUTICAS DE OSTEOSARCOMAS E DE OUTRAS NEOPLASIAS ÓSSEAS APENDICULARES EM CANÍDEOS

3.1 Amputação regional

A amputação regional é o tratamento cirúrgico mais frequente em canídeos diagnosticados com neoplasia óssea primária, resultando no alívio da dor e na eliminação do risco de fractura patológica (Watson & Lucroy, 2002; Chun, 2005). As complicações do procedimento são mínimas (Morello, Martano & Buracco, 2011), embora tenham sido descritos casos isolados de infecção e deiscência da ferida cirúrgica (Berg et al., 1997; McMahon et al., 2011). Mesmo em raças de grande porte, os canídeos adaptam-se facilmente à locomoção com 3 membros e a maioria dos proprietários fica satisfeita com os resultados do tratamento (Morello et al., 2011).

Os condrossarcomas e os fibrossarcomas têm um bom prognóstico após amputação como tratamento único, dada a sua taxa de metastização relativamente baixa (Watson & Lucroy, 2002; Farese et al., 2009). Contudo, a amputação como tratamento único de osteossarcomas tem um propósito exclusivamente paliativo (Watson & Lucroy, 2002; Chun, 2005), tendo sido associada a um tempo médio de sobrevida de 134 a 168 dias (Spodnick et al., 1992; Thompson & Fugent, 1992) e à morte ou eutanásia de 73% dos pacientes devido a metastização (Spodnick et al., 1992). Posto isto, no tratamento com intuito curativo de neoplasias ósseas com elevada taxa de metastização, como os osteossarcomas ou os

hemangiossarcomas, tem sido descrita a amputação dos pacientes, combinada com diferentes protocolos de quimioterapia adjuvante (Berg et al., 1997; Watson & Lucroy, 2002; Kent et al., 2004; Bacon, Ehrhart, Dernell, Lafferty & Withrow, 2006; McMahon et al., 2011). No caso particular dos osteossarcomas, tal combinação terapêutica tem resultado em períodos médios de sobrevida de 258 a 345 dias (Berg et al., 1997; Bacon et al., 2006).

3.2 Técnicas cirúrgicas de conservação do membro afectado

As técnicas cirúrgicas conservadoras do membro afectado têm como objectivo providenciar o controlo local das lesões, alívio da dor e manutenção da funcionalidade do membro envolvido, sem com isto prejudicar o tempo de sobrevida dos pacientes (Endicott, 2003; Dernell et al., 2007).

Têm sido propostas diversas técnicas cirúrgicas, as quais podem em muitos casos constituir alternativas válidas à amputação (Morello et al., 2011). A maioria das técnicas implica a ressecção cirúrgica das lesões, após a qual o defeito ósseo remanescente pode ser preenchido por um enxerto ósseo cortical (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2001; Liptak et al., 2004b; Lascelles, et al., 2005; Liptak et al., 2006), por uma endo-prótese metálica (Liptak et al., 2006) ou por um auto-enxerto do tecido ósseo cortical, após ter sido pasteurizado (Morello, Vasconi, Martano, Peirone & Buracco, 2003), autoclavado (Massin, Bocquet, Hutten, Badelon & Duparc, 1995) ou irradiado (radioterapia intra-cirúrgica *Ex Vivo*) (Liptak et al., 2004b; Liptak et al., 2004c; Boston et al., 2007). Foi ainda descrita a radioterapia intra-cirúrgica *In Vivo*, que consiste na exteriorização do segmento ósseo contendo a lesão, isolamento dos tecidos moles envolventes e sua exclusão do campo de radiação, seguidos pela radioterapia do segmento ósseo envolvido e sua estabilização (Liptak et al., 2004c). Os resultados funcionais dos procedimentos anteriormente mencionados têm variado entre bons a excelentes em 75 a 94% dos pacientes com lesões ao nível das diáfises de ossos longos em geral (Liptak et al., 2004b) e da metáfise distal do rádio (Morello et al., 2003; Liptak et al., 2006). Já lesões nas metáfises com outras localizações têm sido associadas a maior risco de complicações e a piores resultados funcionais (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2001). As complicações mais comuns incluem infecção (23 a 60%) e insucesso ou perda do implante (11 a 41%). Por outro lado, tais técnicas têm resultado em taxas de controlo local de 72 a 85%, em canídeos com osteossarcoma (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2001; Morello et al., 2003; Liptak et al., 2004c; Liptak et al., 2006),

Está também descrita a osteogénese por transporte de tecido ósseo, usando fixadores externos circulares, com o intuito de corrigir grandes defeitos cirúrgicos, após ressecção de lesões ao nível do rádio e tíbia distais. Contudo, tal técnica implica o uso dos fixadores durante longos períodos de tempo e requer uma disponibilidade considerável dos proprietários e dos clínicos (Rovesti, Bascucci, Schmidt & Marcellin-Little, 2002; Ehrhart,

2005). Foi ainda proposta a transposição da ulna distal, como auto-enxerto em defeitos ósseos no rádio distal (Séguin et al., 2003), que no entanto, pode implicar um risco acrescido de complicações biomecânicas (Pooya et al., 2004). A generalidade dos estudos tem referido a administração de quimioterapia adjuvante na maioria dos canídeos submetidos a cirurgias conservadoras do membro, resultando em períodos médios de sobrevida de 172 a 430 dias (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2003; Liptak et al., 2004c; Lascelles et al., 2005; Liptak et al., 2006).

3.3 Radioterapia

A radioterapia tem sido descrita no tratamento de neoplasias ósseas caninas, quer em protocolos paliativos, quer em protocolos com intuito curativo (Coomer et al., 2009). Esta modalidade terapêutica será abordada adiante no presente documento.

3.4 Quimioterapia

A principal indicação da quimioterapia em neoplasias ósseas primárias é o tratamento de micrometástases, pelo que a sua combinação com outras modalidades terapêuticas tem como objectivo principal retardar o desenvolvimento de doença metastática clinicamente significativa e, consequentemente, aumentar o período de sobrevida dos pacientes (Dernell et al., 2007; Blackwood, 2008a). A combinação da quimioterapia com amputação ou com técnicas cirúrgicas conservadoras do membro em canídeos com osteossarcomas tem resultado em períodos médios livres de metástases de 137 a 315 dias (Bailey, Erb, Williams, Ruslander & Hauck, 2003; Lascelles et al., 2005; Bacon et al., 2006; Liptak et al., 2006; Saam, Liptak, Stalber & Chun, 2011). Em protocolos multimodais envolvendo a administração de radioterapia e quimioterapia, foram verificados períodos livres de metástases de 271 e de 314 dias, respectivamente nos estudos de Green et al. (2002) e de Walter et al. (2005).

Na quimioterapia de canídeos com osteossarcoma, tem sobretudo sido descrita a administração endovenosa (EV) de cisplatina, carboplatina ou doxorubicina, em protocolos combinados (Berg et al., 1997; Bailey et al., 2003; Kent et al., 2004; Bacon et al., 2006; McMahon et al., 2011) ou de agente único (Thompson & Fugent, 1992; Saam et al., 2011). A cisplatina e a carboplatina são sais de platina, caracterizados por serem agentes fase-não específicos e por formarem ligações covalentes com o Ácido Desoxirribonucleico (ADN), impedindo a transcrição, a síntese proteica e a divisão celular (Chun, Garret & Vail, 2007; Marconato, 2009). Já a doxorubicina é uma antraciclina, que constitui igualmente um agente de fase-não específico, mas com diversos mecanismos de acção. Estes incluem inibição da topoisomerase II, alteração da conformação tridimensional do ADN (com

formação de radicais livres e inibição da síntese de proteínas) e quelagem de íões metálicos (Chun et al., 2007; Marconato, 2009).

As complicações mais frequentemente observadas na sequência de tais protocolos são a estimulação da emese, toxicidade gastro-intestinal (anorexia, vômito e diarreia) e mielodepressão (trombocitopenia, associada ou não a petéquias ou a hemorragia, e neutropenia) (Berg et al., 1997; Marconato, 2009; McMahon et al., 2011; Saam et al., 2011). Adicionalmente, a cisplatina tem um efeito nefrotóxico e a doxorubicina cardiotóxico. Comparativamente à cisplatina, a carboplatina é menos tóxica e melhor tolerada (Chun et al., 2007; Marconato, 2009). As complicações nem sempre são bem toleradas e muitas vezes implicam o atraso ou mesmo a suspensão dos tratamentos. A incidência de cada tipo de complicações é muito variável entre estudos (Berg et al., 1997; Kent et al., 2004; Bailey et al., 2003; Bacon et al., 2006; Saam et al., 2011).

Após cirurgia conservadora do membro, estão também descritas outras vias de administração (além da via EV) com o objectivo de maximizar a dose em potenciais células neoplásicas residuais na localização primária (Blackwood, 2008a; Marconato, 2009). Contudo, não há evidências que tal se traduza em períodos de sobrevida maiores e a farmacocinética de tais sistemas é imprevisível (Blackwood, 2008a).

3.5 Aminobifosfonatos

Os aminobifosfonatos são fármacos com grande afinidade para o tecido ósseo em elevada remodelação. Em concentrações terapêuticas, os aminobifosfonatos inibem a reabsorção óssea, sem prejudicar o processo de mineralização, o que justifica a sua administração em pacientes com lesões osteolíticas (Rogers et al., 2000; Fan, 2007b). Os aminobifosfonatos são libertados a partir da matriz óssea, durante a osteólise, e posteriormente endocitados pelos osteoclastos. Ao nível dos osteoclastos, os aminobifosfonatos interferem em processos de sinalização celular, mediados por proteínas GTPase, impedindo a actividade osteoclástica e induzindo a apoptose destas células (Rogers et al., 2000; Fan, 2009b). A sua administração está indicada na acção paliativa de lesões osteolíticas em canídeos e tem como principal objectivo diminuir a incidência de complicações esqueléticas associadas à osteólise, como por exemplo fractura patológica ou hipercalemia (Chun, 2005; Fan, 2007b; Fan, 2009b). Adicionalmente, foi sugerido que os aminobifosfonatos possam exercer um efeito anti-invasivo e anti-proliferativo sobre as células neoplásicas, assim como um efeito inibidor da angiogénese (Fan, 2007b), pelo que a sua utilização em canídeos com diagnóstico de osteossarcoma poderá ser vantajosa em protocolos, quer paliativos, quer com intuito curativo (Chun, 2005).

Tem sido proposta em diversos estudos a administração de aminobifosfonatos por via endovenosa, como o pamidronato ou o zoledronato, associada ou não a outras modalidades

terapêuticas em canídeos com neoplasia óssea primária. Tais estudos confirmaram a diminuição da actividade osteoclástica induzida pelos aminobifosfonatos, mas não conseguiram provar objectivamente o seu efeito no alívio da dor (Fan, Lorimier, Charney & Hintermeister, 2005; Fan, Lorimier, O'Dell-Anderson, Lacost & Charney, 2007a; Fan, Lorimier, Garret & Lacoste, 2008; Fan et al., 2009a). Ainda que a sua administração se tenha considerado segura, foram descritos casos isolados de insuficiência renal como complicações da sua administração, não só em protocolos multimodais (Fan et al., 2009a), como também em protocolos envolvendo a administração de pamidronato como agente único (Fan et al., 2005).

3.6 Imunoterapia e modificadores de resposta biológica

A maioria dos estudos sobre imunoterapia em canídeos com diagnóstico de osteossarcoma envolve o *liposome-encapsulated muramyl tripeptide-phosphatidylethanolamine* (L-MTP-PE), o qual é um análogo sintético de um fragmento da parede celular de *Mycobacterium* (Dernell et al., 2007). O L-MTP-PE aumenta a capacidade dos monócitos e macrófagos em reconhecer e destruir células neoplásicas, e ainda aumenta as concentrações plasmáticas de citocinas que estimulam a resposta imunitária contra células tumorais (Blackwood, 2008a). Foi demonstrado que o L-MTP-PE, direccionado ao tratamento de doença metastática, aumenta potencialmente o período de sobrevida em canídeos com osteossarcoma submetidos a amputação, tendo sido verificado um período médio de sobrevida de 222 dias (MacEwen et al., 1989). Canídeos tratados com amputação, cisplatina e L-MTP-PE tiveram um período médio de sobrevida de 432 dias e um período médio livre de metástases de 336 (Kurzman et al., 1995).

De igual modo, a administração de DNA complementar da IL-2 (IL-2 cDNA) em canídeos com osteossarcoma foi associada a aumentos significativos do período de sobrevida e a regressão parcial ou completa de metástases pulmonares em alguns dos pacientes (Dow et al., 2005). Outras citocinas caninas recombinantes ainda em estudo, como rcTNF ou a rcIFN, poderão ter igualmente um efeito imunoestimulador (Blackwood, 2008a).

3.7 Inibidores das metaloproteinases da matriz

As metaloproteinases da matriz (MMP) são enzimas sobre-expressadas em osteossarcomas e noutras neoplasias caninas, implicadas nos processos de invasão local e de metastização de osteossarcomas, através da destruição da matriz extracelular (Moore et al., 2007; Blackwood, 2008a). Foi proposta a administração de inibidores das MMP com o intuito de aumentar o período de sobrevida em canídeos. Contudo, a sua administração combinada

com doxorrubicina não teve influência na sobrevida num estudo em canídeos com osteossarcoma (Moore et al., 2007).

3.8 Anti-inflamatórios não esteróides, glucocorticóides e alcalóides do ópio

A administração única de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como o piroxicam, carprofeno, meloxicam, firocoxib ou o deracoxib, ou combinada com acetaminofeno ou acetaminofeno com codeína pode proporcionar alívio da dor em pacientes com neoplasias ósseas primárias (Lester & Gaynor, 2000; Chun, 2005), ao inibirem a enzima ciclo-oxygenase (COX)-2, responsável pela produção de prostaglandinas inflamatórias, mediadoras da dor (Plumb, 2005; Lascelles, 2007). Adicionalmente, foi sugerido que a tumorigenese do osteossarcoma canino poderá estar relacionada com a sobre-expressão de COX-2 na maioria dos osteossarcomas em canídeos (Mullins et al., 2004). Contudo, nem o deracoxib, nem o piroxicam, demonstraram qualquer citotoxicidade ou redução na viabilidade celular às concentrações plasmáticas terapêuticas alcançadas em canídeos, nem existe actualmente qualquer evidência de efeito citotóxico anti-neoplásico clinicamente relevante em osteossarcomas (Blackwood, 2008a). A administração de AINEs pode resultar em efeitos secundários gastro-intestinais e em toxicidade hepática e renal (Plumb, 2005; Lascelles, 2007). Os alcalóides do ópio (morfina ou fentanil) podem ser administrados em associação com AINEs. Em alternativa, podem ainda ser administrados glucocorticóides em doses anti-inflamatórias (Lester & Gaynor, 2000; Chun, 2005).

4. TRATAMENTO DE QUISTOS ANEURISMÁTICOS ÓSSEOS E DE TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES

A amputação, a ressecção cirúrgica e a curetagem seguida por enxerto ósseo ou por cimentoplastia têm sido descritas como tratamentos eficazes de quistos aneurismáticos ósseos em canídeos. Contudo, as técnicas e os protocolos aplicados, assim como os resultados observados durante o período de seguimento não tenham sido detalhados (Pernell et al., 1992; Shimada et al., 1996; Nomura & Sato, 1997; Barnhart, 2002; Sarierler et al., 2004). De acordo com o conhecimento do autor, está somente descrito o tratamento com ressecção cirúrgica de tumores de células gigantes (Bennett & Duff, 1983; Berg et al., 1990). A terapêutica de eleição em Medicina Humana de quistos aneurismáticos ósseos e de tumores de células gigantes é o tratamento cirúrgico (Mendenhall et al., 2006; Balke et al., 2008). A ressecção cirúrgica das lesões, com ou sem enxerto ósseo, tem alcançado resultados taxas de controlo local de 89 a 100%, em quistos aneurismáticos ósseos (Mankin, Hornicek, Ortiz-Cruz, Villafuerte & Gebhardt, 2005; Gibbs et al., 1999, como citado por Mendenhall et al., 2006, p. 313), e de 100%, em tumores de células gigantes (Griend &

Funderburk, 1993; Balke et al., 2008). Em alternativa, a curetagem de quistos aneurismáticos ósseos, seguida ou não pela aplicação de adjuvantes físicos, tem sido associada a taxas de controlo local de 43 a 94% sem enxerto ósseo nem cimentoplastia (Dormans, Hanna, Johnston & Khurana, 2004, como citado por Mendenhall et al., 2006, p. 313), de 50 a 71% com enxerto ósseo e 80 a 100% com cimentoplastia (Ozaki, Hillman, Lindner & Winkelmann, 1997, como citado por Mendenhall et al., 2006, p. 313). No que respeita o tratamento de tumores de células gigantes, a curetagem tem resultado em taxas de controlo local de 34,2%, sem qualquer adjuvante (Balke et al., 2008), de 88% com enxerto ósseo e de 57,1 a 94,5% combinada com cimentoplastia (com ou sem outros adjuvantes) (Balke et al., 2008; Fraquet et al., 2009; Errani et al., 2010).

A radioterapia tem sido também descrita como uma terapêutica eficaz de ambos os tipos de lesões, quer em combinação com outras terapêuticas de conservação do membro, quer como tratamento único de pacientes com lesões incompletamente excisáveis e/ou recidivantes. Têm sido descritas taxas de controlo local entre 83 a 100%, em quistos aneurismáticos ósseos (Vergel De Dios, Bond, Shives, McLeod & Unni, 1992; Feigenberg et al., 2001) e de 72 a 90% em tumores de células gigantes (Malone et al., 1995; Caudell et al., 2003; Ruka et al., 2010). Em quistos aneurismáticos ósseos, foi recomendada a administração de doses totais de 26 a 30 Gy, segundo diferentes esquemas de fraccionamento (Feigenberg et al., 2001). Em tumores de células gigantes, estão descritos protocolos muito variáveis com doses totais de 25 a 89 Gy, sem que ainda tenha sido estabelecido um consenso na literatura sobre a dose total ideal de radiação a administrar e o seu fraccionamento (Malone et al., 1995; Caudell et al., 2003; Ruka et al., 2010).

Recentemente foi ainda sugerido que a administração de bifosfonatos, como terapia adjuvante de tumores de células gigantes, diminui a probabilidade do aparecimento de recidiva local (Tse et al., 2008a).

5. CIMENTOPLASTIA

5.1 Cimentoplastia percutânea

A cimentoplastia ou osteoplastia percutânea é um procedimento terapêutico guiado radiologicamente, que envolve a inserção e o posicionamento de uma agulha de elevado calibre no interior de uma lesão osteolítica, e posterior preenchimento desta por cimento ósseo (Hierholzer et al., 2003; Toyota et al., 2005; Masala et al., 2011).

A cimentoplastia percutânea foi descrita pela primeira vez por Galibert, Deramond, Rosat e Le Gars (1987) no manejo da dor em hemangiomas sintomáticos ao nível de corpos vertebrais em pacientes humanos, a qual toma a designação de vertebroplastia nesta localização. Mais recentemente, a vertebroplastia percutânea tem sido referida em Medicina

Humana no tratamento de fracturas vertebrais por compressão secundárias a osteoporose e de lesões benignas e malignas ao nível do esqueleto axial (Jensen et al., 1997; Al-Assir, Perez-Higueras, Florensa, Muñoz & Cuesta, 2000; Layton et al., 2007; Caudana et al., 2008; Mikami et al., 2011). A cimentoplastia percutânea tem sido também referida em Medicina Humana no tratamento paliativo de lesões osteolíticas metastáticas (Hierholzer et al., 2003; Toyota et al., 2005; Anselmetti et al., 2008; Basile et al., 2008) e de mieloma múltiplo (Masala et al., 2011), ao nível do esqueleto apendicular, nomeadamente pélvis, fémur, úmero, tibia e escápula, quando não era pertinente a aplicação da terapia convencional. No âmbito da Medicina Veterinária, somente o estudo de Böttcher et al. (2009) descreveu o tratamento com cimentoplastia percutânea guiada por fluoroscopia.

A ampla diversidade de materiais com viscosidade variável, injectados no preenchimento de lesões osteolíticas, denomina-se cimento ósseo (Katsanos, Sabharwal & Adam, 2010). O polimetilmetacrilato (PMMA) é aquele mais frequentemente utilizado, embora sejam também seus exemplos o fosfato de cálcio ou o de sulfato de cálcio. Os diferentes tipos de cimentos ósseos e preparações comerciais do mesmo tipo de cimento diferem entre si, no que refere as propriedades biomecânicas e biológicas, as características de polimerização e a radiopacidade (Nussbaum, Gailloud & Murphy, 2004; Lieberman, Togawa & Kayanja, 2005; Lewis, 2011).

O tratamento de lesões osteolíticas por cimentoplastia percutânea com PMMA tem-se generalizado, na medida em que consiste num procedimento cirúrgico não invasivo com uma ampla série de vantagens relativamente a outras modalidades terapêuticas. Por um lado, o preenchimento por PMMA percutaneamente possibilita uma melhor qualidade de vida dos pacientes, ao proporcionar um forte, imediato e prolongado alívio da dor (Hierholzer et al., 2003; Kelekis, et al., 2005; Caudana et al., 2008; Masala et al., 2011). Por outro, parece conferir suporte mecânico às lesões osteolíticas, prevenindo o aparecimento de fractura patológica (Tschirhart, Roth & Whyne, 2005; Molloy, Riley III & Belkoff, 2005; Turcotte, Isler & Doyon, 2001 como citado por Fraquet et al., 2009, p. 1), e algum grau de controlo local da lesão (Ruíz et al., 1999; Togawa, Bauer, Lieberman & Takikawa, 2003), sem prejudicar a estabilidade dinâmica nem a função do membro envolvido (Fraquet et al., 2009).

5.1.1 Meios imagiológicos utilizados como guias em cimentoplastias percutâneas

A literatura não é consensual no que respeita o guia utilizado durante a realização de cimentoplastias percutâneas. Hierholzer et al. (2003) descreveram a utilização da TC como único guia no preenchimento de lesões pélvicas, ainda que no mesmo estudo tenham optado pela fluoroscopia no tratamento de lesões femorais. Igualmente Munk et al. (2009) e Masala et al. (2011) referiram o uso exclusivo da TC em parte dos pacientes incluídos no

seu estudo. Por outro lado, muitos estudos de Medicina Humana referiram a fluoroscopia como o único guia utilizado em cimentoplastias e vertebroplastias percutâneas (Peh & Gilula, 2003; Kelekis et al., 2005; Thang et al., 2008; Anselmetti et al., 2008; Sun et al., 2011), enquanto outros referiram a combinação de TC e fluoroscopia, sendo a inserção da agulha na lesão guiado por TC e a injeção do cimento ósseo controlado por fluoroscopia (Toyota et al., 2005; Anselmetti et al., 2008; Basile, et al., 2008; Kassamali et al., 2011; Masala et al., 2011).

Como guia do procedimento, a TC possibilita uma maior resolução de contraste e é livre de sobreposição de estruturas anatómicas, comparativamente à fluoroscopia, e permite a eliminação de artefactos relacionados com a sobreposição de osso e de ar, ao contrário da ultrasonografia (Vignoli et al., 2004; Schwarz & Puchalski, 2011). A ressonância magnética, por seu lado, permite uma melhor resolução de contraste que a TC, mas implicaria a utilização de agulhas especiais de aço inoxidável não ferromagnético (Vignoli et al., 2004).

A realização de um estudo tomográfico após administração EV de meio de contraste iodado não iónico beneficia a observação dos detalhes anatómicos das lesões, de vasos sanguíneos de maior calibre e de feixes nervosos antes do procedimento (Pollard & Puchalski, 2011).

5.1.2 Complicações secundárias da cimentoplastia percutânea

As complicações secundárias da cimentoplastia são raras e geralmente bem toleradas. Na maioria dos estudos em Medicina Humana, a cimentoplastia percutânea no tratamento de lesões osteolíticas no esqueleto apendicular resultou exclusivamente em complicações assintomáticas (Hierholzer et al., 2003; Anselmetti et al., 2008; Masala et al., 2011) ou em baixa incidência de complicações com repercussões clínicas nos pacientes (Leclair et al., 2000; Kelekis et al., 2005; Basile et al., 2008).

As principais complicações de cimentoplastias percutâneas em corpos vertebrais e no esqueleto apendicular estão relacionadas com o extravasamento de cimento ósseo a partir das lesões, sendo este frequente em volumes reduzidos, sem comportar consequências maiores para o estado clínico dos pacientes (Deramond, Depriester, Galibert & Le Gars, 1998; Mathis, 2003; Anselmetti et al., 2008; Munk et al., 2009). Nesse sentido, foram verificadas incidências entre 2,5 a 10 % de extravasamento de cimento ósseo assintomático após cimentoplastia percutânea ao nível do esqueleto apendicular (Anselmetti et al., 2008; Masala et al., 2011). No entanto, foi demonstrado o extravasamento de cimento ósseo em 87,9% dos pacientes humanos tratados com vertebroplastia percutânea, baseados em achados imagiológicos por TC (Mousavi, Roth, Finkelstein, Cheung & Whyne, 2003).

O extravasamento de cimento ósseo tem também constituído a maior fonte de complicações sintomáticas na sequência de vertebroplastia percutânea, como lesão neurológica, dor local

e tromboembolismo pulmonar, as quais estão frequentemente relacionadas com extravasamentos de maior volume (Deramond et al., 1998; Mathis et al., 2001; Laredo & Hamze, 2005; Mikami et al., 2011). Contudo, não têm sido evidenciadas complicações sintomáticas, secundárias a extravasamentos de cimento em cimentoplastias percutâneas no esqueleto apendicular (Hierholzer et al., 2003; Toyota et al., 2005; Anselmetti et al., 2008; Basile et al., 2008; Masala et al., 2011), constituindo excepções os casos isolados de extravasamento intra-articular e de dor persistente devido a extravasamento de cimento ósseo nos estudos de Leclair et al. (2000) e Kelekis et al. (2005).

Têm sido ainda descritos casos isolados de aumento transitório local da dor (Toyota et al., 2005), de infecção (Basile et al., 2008) e de fractura patológica como complicações de cimentoplastias percutâneas no esqueleto apendicular (Toyota et al., 2005). De igual modo, hematoma e lesão de estruturas nervosas constituem complicações raramente referidas, resultantes da inserção e posicionamento inapropriados da agulha (Mathis, 2003; Toyota et al., 2005; Barragán-Campos et al., 2006; Barbero et al., 2008). Ainda que não descritas em cimentoplastias no esqueleto apendicular, têm sido raramente evidenciados casos de reacções alérgicas ao PMMA, assim como hipotensão e arritmias associadas à entrada do monómero líquido de PMMA na circulação sistémica (Vasconcelos, Gailloud, Martin & Murphy, 2001; Gangi et al., 2006).

No âmbito da Medicina Veterinária, Böttcher et al. (2009) evidenciaram complicações em 3 de 4 canídeos envolvidos no seu estudo: um paciente sofreu agravamento transitório da claudicação, extravasamento do cimento ósseo intra-vascular e intra-articular, assim como infecção da ferida cirúrgica (embora sem se confirmar se estava directamente relacionada com a cimentoplastia); outro manifestou agravamento transitório da claudicação e extravasamento para os tecidos moles envolventes da lesão e foi suspeito de tromboembolismo pelo PMMA; num terceiro paciente observou-se extravasamento de cimento para os tecidos moles envolventes à lesão e infecção profunda da ferida cirúrgica.

5.2 Cimentoplastia após curetagem das lesões

A cimentoplastia após curetagem de lesões osteolíticas consiste na abertura cirúrgica de uma janela óssea ao nível das lesões, de modo a possibilitar a raspagem e remoção dos tecidos intra-lesionais, com o auxílio de uma ou mais curetas, e posterior preenchimento da cavidade remanescente com cimento ósseo (Wada et al., 2002; Errani et al., 2010).

Esta técnica foi descrita em diversos estudos de Medicina Humana, predominantemente no tratamento curativo de lesões osteolíticas benignas ao nível do esqueleto apendicular, nomeadamente tumores de células gigantes (Balke et al., 2008; Kivioja et al., 2008; Fraquet et al., 2009) e quistos aneurismáticos ósseos (Ozaki, Hillmann, Lindner & Winkelmann, 1997; Mankin et al., 2005). Tem sido referida a combinação de cimento ósseo com outros

adjuvantes locais intra-cirúrgicos (fenol, etanol, peróxido de hidrogénio ou cauterização), após curetagem ou ressecção cirúrgica de lesões benignas (Wada et al., 2002; De Camargo, Croci, Oliveira, Baptista & Caeiro, 2005; Balke et al., 2008; Errani et al., 2010) e malignas (Lindner, Ozaki, Hillmann, Blasius & Winkelmann, 1996; De Camargo, Baptista, Atanásio & Waisberg, 2010).

Do conhecimento do autor, somente Sarierler et al. (2004) descreveu o tratamento com curetagem seguida de cimentoplastia de um quisto aneurismático ósseo ao nível do úmero proximal de um canídeo, em Medicina Veterinária.

5.2.1 Complicações da técnica de cimentoplastia após curetagem

A maioria dos estudos sobre cimentoplastia após a curetagem de lesões ao nível do esqueleto apendicular são omissos ou pouco detalhados, no que se refere ao aparecimento de complicações da técnica utilizada quer em Medicina Humana (Lindner et al., 1996; Mankin et al., 2005; Balke et al., 2008; Kivioja et al., 2008; Errani et al., 2010), quer em Medicina Veterinária (Sarierler et al., 2004). No entanto, foram evidenciadas incidências de infecção cirúrgica entre 3 e 6% (De Camargo et al., 2005; Fraquet et al., 2009) e casos isolados de tromboembolismo e hematoma (Fraquet et al., 2009), de osteoartrite tardia com e sem relação a extravasamento intra-articular de cimento ósseo (Wada et al., 2002; Fraquet et al., 2009).

5.3 Mecanismos de acção responsáveis pelo alívio da dor e controlo local das lesões proporcionados pela cimentoplastia

Têm sido propostos diversos mecanismos responsáveis pelo alívio da dor proporcionado pela cimentoplastia em lesões osteolíticas. Um dos mecanismos mais aceite é o de que o preenchimento por PMMA determina o efeito analgésico do tratamento, ao estabilizar a arquitectura das lesões (Ruíz et al., 1999; Mathis et al., 2001). Foram ainda propostos outros mecanismos envolvendo a destruição das terminações nervosas locais aferentes pela reacção exotérmica de polimerização do PMMA (Deramond, Wright & Belkoff, 1999; Mathis et al., 2001) ou pelo efeito neurotóxico do monómero do PMMA (Seppäläinen & Rajaniemi, 1984; Dahl, Garvik & Lyberg, 1994).

Adicionalmente, foi sugerido que a cimentoplastia proporciona algum controlo local de lesões osteolíticas ao nível de corpos vertebrais, ao ter sido evidenciada necrose marginal das lesões até alguns milímetros do tecido ósseo vizinho (Ruíz et al., 1999; Togawa et al., 2003), devido à toxicidade do monómero, à isquémia induzida pela reacção exotérmica ou à obstrução e oclusão de vasos sanguíneos locais pelo cimento ósseo injectado (Ruíz et al., 1999; Deramond et al., 1999; Mathis et al., 2001).

5.4 Suporte mecânico proporcionado pela cimentoplastia

O suporte mecânico esperado na lesão óssea após cimentoplastia foi unicamente demonstrado em corpos vertebrais, embora não haja unanimidade quanto à importância relativa de cada um dos factores que possam contribuir para os riscos associados a vertebroplastia percutânea e a fractura patológica (como localização e características da lesão ou o volume e padrão de distribuição do cimento injectado) (Dean, Ison & Gishen, 2000; Tschirhart et al., 2005; Molloy et al., 2005).

Togawa, Bauer, Lieberman e Takikawa (2003) demonstraram histologicamente que o PMMA depositado em corpos vertebrais parece ser encapsulado por uma fina membrana fibrosa, pelo que este não se liga quimicamente ao tecido ósseo. Consequentemente, a resistência e o suporte mecânico da lesão dependem exclusivamente da compressão e fricção entre a superfície óssea e o cimento (Race, Mann & Edidin, 2007). Posto isto, a cimentoplastia deve permitir o preenchimento completo do interior da lesão e uma boa interdigitação do cimento na cortical óssea adjacente (Baroud, Crookshank & Böhner, 2006).

Contudo, foi sugerida uma fraca correlação entre a percentagem da lesão preenchida pelo cimento e a resistência e rigidez dos corpos vertebrais após vertebroplastia (Molloy, Mathis & Belkoff, 2003), pelo que optimizando o padrão de distribuição e a localização do cimento, o volume de cimento necessário à estabilização mecânica das lesões pode ser possivelmente reduzido, diminuindo igualmente o risco de extravasamento e de efeitos secundários do tratamento (Tschirhart et al., 2005).

A maioria dos estudos envolvendo cimentoplastia de lesões osteolíticas apendiculares em Medicina Humana não referiu fractura patológica após o tratamento (Hierholzer et al., 2003; Kelekis et al., 2005; Fraquet et al., 2009; Munk et al., 2009; Masala et al., 2011), ainda que tenham sido já descritos casos isolados, quer pela técnica percutânea (Basile et al., 2008; Anselmetti et al., 2008), quer pela técnica após curetagem (Wada et al., 2002; De Camargo et al., 2005). No entanto, não existem ainda estudos em ossos longos, semelhantes àqueles já mencionados em corpos vertebrais, que comprovem o esperado suporte mecânico possibilitado pela cimentoplastia.

6. RADIOTERAPIA

6.1 Considerações gerais

A radioterapia é o tratamento através de radiação ionizante (Studdert, Gay & Blood, 2011). Constituem modalidades de radioterapia a teleterapia, a braquiterapia e a administração de nucleótidos radioactivos (Burk & Giel, 1997).

O termo radioterapia é usado frequentemente como sinónimo de teleterapia, a qual se refere à administração de radiação à distância do paciente e é a modalidade de radioterapia mais frequentemente utilizada em Medicina Veterinária (McNiel & LaRue, 1998; Blackwood, 2008b). Existem máquinas de radioterapia de ortovoltagem e de megavoltagem, as quais diferem entre si pelo modo como os feixes de radiação são produzidos e pela energia da radiação emitida (McNiel & LaRue, 1998; McEntee, 2006).

6.1.1 Aparelhos de ortovoltagem

As máquinas de ortovoltagem produzem fotões (raios-X) de energia relativamente reduzida (entre os 150 e os 500 kVp) com a dose de radiação máxima depositada na superfície da pele (Farrelly & McEntee, 2003), o que limita o seu uso em lesões localizadas até 2 a 3 cm de profundidade (Bentel, 1996, e Leaver & Alfred, 2004, como citado por McEntee, 2006, p. 95). O tratamento de lesões a maior profundidade implicaria efeitos secundários graves ao nível da pele (Forrest, 2003). Por outro lado, a radiação por ortovoltagem resulta na absorção preferencial de fotões de menor energia em tecidos compostos maioritariamente por elementos de elevado número atómico, como é o exemplo do tecido ósseo. Tal resulta na deposição de doses de radiação 2 a 3 vezes maiores comparativamente aos tecidos moles (Chun & Lorimier, 2003; Spiers, 1951, como citado por Hosoya, Poulson, & Azuma, 2008, p. 190) e num risco de efeitos secundários da radiação ionizante substancialmente maior, se tecido ósseo for incluído no campo de radiação (Hosoya et al, 2008).

6.1.2 Aparelhos de megavoltagem

A radioterapia por megavoltagem envolve a utilização de máquinas de cobalto 60 e aceleradores lineares, os quais produzem fotões ou electrões com energia maior a 1 MV. A maior energia dos feixes de radiação permite uma maior penetração nos tecidos, possibilitando o tratamento de lesões localizados a maior profundidade (Farrelly & McEntee, 2003).

Os aceleradores lineares produzem feixes de fotões (raios-X) ou de electrões, respectivamente com energias na ordem dos 4 a 25 MV (ou mais) e dos 4 a 22 MeV

(dependendo das especificações de cada modelo), permitindo o tratamento quer de lesões superficiais, quer de lesões profundas (Burk & Giel, 1997; Leaver & Alfred, 2004, como citado por McEntee, 2006, p. 95). A distância da fonte à pele (SSD) é invariavelmente 100 cm, possibilitando a irradiação de maiores campos que as máquinas de ortovoltagem e cobalto 60 (Leaver & Alfred, 2004, como citado por McEntee, 2006, p. 95). As principais partes constituintes de um acelerador linear são o *gantry*, o colimador e a mesa, que podem ser girados relativamente a um ponto no espaço, denominado isocentro. O gantry e a mesa determinam o ângulo de incidência do feixe de radiação no paciente, enquanto que o colimador delimita a forma do campo de radiação (Siyong & Suh, 2006). Em radioterapia com feixes de electrões, o colimador situa-se na extremidade distal do cone ligado à cabeça do acelerador linear, a uma distância de 5 cm da superfície dos pacientes para reduzir a dispersão de electrões no ar (McEntee, 2006). Alterações secundárias na forma do campo de radiação requerem a aplicação, junto ao colimador, dos já referidos bloqueios de chumbo ou de bolus de material equivalente a tecido, cuja espessura deve impedir a passagem de radiação (Burk & Giel, 1997; C. R. Bley, comunicação pessoal, 28 de Fevereiro de 2011). As máquinas de Cobalto 60 emitem feixes de fotões, nomeadamente raios gama, a partir de uma fonte radioactiva (Blackwood, 2008b). Uma das suas principais limitações consiste na ausência de feixes de radiação minimamente penetrantes (Burk & Giel, 1997).

Em radioterapia por megavoltagem de fotões, a dose máxima de radiação é depositada a 0,5 cm de profundidade e não ao nível da superfície da pele, resultando num efeito de conservação da pele (*skin-sparing effect*) e, conseqüentemente, em menores efeitos da radiação nesse órgão, em comparação à ortovoltagem (McEntee, 2006). Por outro lado, a radioterapia por megavoltagem de fotões resulta numa distribuição relativamente uniforme da dose de radiação entre tecidos moles e tecido ósseo (McEntee, 2006), a qual depende maioritariamente de diferenças na densidade dos tecidos (Hosoya et al., 2008). Contudo, a dosimetria de feixes de fotões é marcadamente diferente da dosimetria de feixes de electrões. A radioterapia com electrões é, sobretudo, utilizada no tratamento de lesões mais superficiais, adjacentes a tecidos normais críticos sensíveis à radiação (Burk & Giel, 1997), já que a dose decai rapidamente com a profundidade dos tecidos (Farrelly & McEntee, 2003). No entanto, verifica-se também efeito de conservação da pele com feixes de electrões com energias inferiores a 15 MeV, pelo que é pertinente a utilização de *bolus* de material equivalente a tecido, na radioterapia de tecidos superficiais ou de lesões com superfícies irregulares ou oblíquas, de modo a administrar doses uniformes de radiação em profundidade (Dubois, Bice, Bradford, Schneid & Engelmeier, 1996; McEntee, 2006). Normalmente, é tida como referência 80 a 90% da curva de isodose em função da profundidade a abranger o volume alvo a irradiar (McEntee, 2006), sendo igualmente apropriada a utilização de *bolus* quando não é pretendido irradiar os tecidos a maior

profundidade que a lesão, mas ainda dentro do alcance da radiação (C. R. Bley, comunicação pessoal, 28 de Fevereiro de 2011).

Foi sugerido que a radioterapia por megavoltagem de electrões implica o aumento de 11 a 18 % na dose de radiação absorvida pelo osso, relativamente aos tecidos moles (Prasad et al., 1984). Porém, o mesmo estudo consistia num ensaio *in vitro* e o aumento da dose de radiação absorvida foi substancialmente menor que aquele verificado com ortovoltagem (Hosoya et al., 2008).

6.1.3 Dose de radiação

A dose de radiação é definida pela quantidade de energia absorvida pelos tecidos por unidade de massa. Actualmente, a unidade de dose é o Gray (Gy), que corresponde a 1 J/kg (McNiel & LaRue, 1998). O rad (rad) é uma antiga unidade de dose de radiação, a qual é equivalente a 1/100 Gy, isto é a 1 centigray (cGy) (Farrelly & McEntee, 2003).

O objectivo da radioterapia é a administração de uma dose de radiação precisamente calculada a um volume alvo definido, induzindo o menor dano possível aos tecidos saudáveis adjacentes (Brooks, 1998; Forrest, 2003).

6.1.4 Conceitos básicos sobre radiobiologia

6.1.4.1 Efeito biológico da radiação ionizante

O principal alvo crítico do efeito biológico da radiação é o ADN, através da produção de ionizações nos tecidos (Thrall, 1997; Blackwood, 2008b).

A radiação electromagnética, que inclui raios-X e raios gama, é indirectamente ionizante (McEntee, 2006). Quando são absorvidos pelos tecidos, os raios-X e os raios gama cedem a sua energia, ao interagir com electrões orbitais dos átomos. Tais electrões podem ser deslocados para uma órbita de maior energia (fenómeno denominado por excitação) ou, mais frequentemente, serem ejectados a elevada velocidade do respectivo átomo (fenómeno designado por ionização) (McEntee, 2006). Ainda que os electrões ejectados possam induzir directamente danos químicos no ADN, o efeito biológico da radiação é conseguida maioritariamente pela acção indirecta sobre o ADN por radicais livres de elevada energia, resultantes da interacção dos electrões com moléculas de água nos tecidos (Thrall, 1997). Além do ADN, outros alvos nucleares e citoplasmáticos podem ser danificados directa e indirectamente pela ionização (Blackwood, 2008b). A radiação com electrões é considerada directamente ionizante e aqueles interagem com a matéria quer por colisão, quer por cedência de energia (Burk & Giel, 1997).

A morte celular, em consequência dos danos no ADN provocados pela radiação, resulta maioritariamente da morte mitótica das células, mas também de apoptose (Hall, 1997), razão pela qual os efeitos da radiação nos tecidos não são imediatamente aparentes (Blackwood, 2008b).

6.1.4.2 Fraccionamento em radioterapia

Em teleterapia, a dose total de radiação é administrada durante um período variável, dividida em doses menores, designadas por fracções. O esquema de fraccionamento da dose no tratamento de lesões neoplásicas depende da resposta diferente à radiação das células neoplásicas e dos tecidos normais incluídos no campo de tratamento (McNiel & LaRue, 1998; McEntee, 2006).

As células são especialmente susceptíveis à radiação durante as fases M (mitose) e G₂ do ciclo celular e resistentes na fase S tardia (síntese de ADN) (Forrest, 2003). O fraccionamento da dose de radiação quebra o ciclo celular das células neoplásicas, causando um atraso na sua divisão (Brooks, 1998), e permite uma redistribuição das células neoplásicas para fases do ciclo celular de maior susceptibilidade, maximizando assim a eficácia de cada dose sucessiva, ao estarem provavelmente mais células em mitose em simultâneo (Brooks, 1998; Blackwood, 2008b).

As células neoplásicas são geralmente hipóxicas, devido à difusão limitada de oxigénio e a flutuações na perfusão sanguínea ao nível das lesões (Thrall, 1997), o que confere às células 2 a 3 vezes maior resistência aos efeitos da radiação (Thrall, 1997). A importância do oxigénio na radioterapia deve-se à sua interacção com os radicais livres e à subsequente fixação dos danos no ADN (McEntee, 2006). Em hipóxia, os danos no ADN mediados pelos radicais livres podem ser reparados por enzimas, após o que as células recuperam a sua função normal (Thrall, 1997). O fraccionamento da dose permite re-oxigenação das células neoplásicas em hipóxia, aumentando assim a sua sensibilidade à radiação ionizante (McEntee, 2006).

As células neoplásicas e as dos tecidos normais têm a capacidade de reparar os danos induzidos pela radiação no período entre fracções, em diferentes graus, os quais são denominados danos sub-letais da radiação (Thrall, 1997). Não obstante, alguns tecidos normais são mais sensíveis a maiores doses de radiação do que a lesão neoplásica. Deste modo, a administração de doses maiores de radiação iria danificar preferencialmente os tecidos normais (Thrall, 1997). Ainda que o fraccionamento possa diminuir o controlo sobre as células neoplásicas, os protocolos fraccionados proporcionam um aumento da tolerância dos tecidos normais incluídos no campo de radiação, ao possibilitarem a re-população e regeneração das células normais, após reparação dos danos sub-letais da radiação (Brooks, 1998; Forrest, 2003).

6.2 Radioterapia de lesões osteolíticas em canídeos

Ainda que a utilização da radioterapia no tratamento de lesões ósseas primárias e metastáticas ao nível do esqueleto apendicular tenha sido referida no âmbito da Medicina Veterinária, a dose e esquema de fraccionamento ideais no tratamento de neoplasias ósseas não estão ainda definidos (McEntee, 1997; Blackwood, 2008b). A literatura é, pois, limitada pela variação entre protocolos prescritos (sobretudo, dose total de radiação e fraccionamento do tratamento), pela variação do delineamento experimental dos estudos publicados e pelo facto de tais estudos se referirem, sobretudo, ao tratamento com radioterapia de lesões osteolíticas com diagnóstico histopatológico ou presuntivo de osteossarcoma (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Walter, et al., 2005; Mueller et al., 2005; Knapp-Hoch, Fidel, Sellon & Gavin, 2009).

A radioterapia numa modalidade conservadora do membro e a sua administração pode ter um objectivo paliativo ou curativo (Coomer et al., 2009).

6.2.1 Radioterapia paliativa

O principal objectivo da radioterapia paliativa (como o de qualquer tipo de tratamento paliativo) é providenciar alívio da dor (Ramirez III et al., 1999; Mueller et al., 2005), melhorando a qualidade de vida de pacientes, nos quais não seria possível o controlo a longo prazo das lesões, nem a administração de protocolos mais prolongados (Mercadante, 1997; Siegel & Cronin, 1997; Knapp-Hoch et al., 2009). Tais protocolos podem ainda resultar na redução local da inflamação e em atraso na progressão de lesões metastáticas ósseas (Liptak et al., 2004a). Porém, não é pretendido aumentar o período de sobrevida, nem a erradicação da neoplasia, ainda que tal se possa verificar em alguns casos (Siegel & Cronin, 1997; Liptak et al., 2004a).

Historicamente, a radioterapia paliativa tem sido mais frequentemente usada em canídeos com diagnóstico de osteossarcoma no esqueleto apendicular, nos quais a amputação do membro envolvido seria contra-indicada (devido à evidência clínica de doença metastática ou à presença de condições neurológicas concomitantes ou de outra condição ortopédica que impossibilitasse a marcha com três membros) ou ainda quando a terapêutica curativa foi recusada pelos proprietários dos pacientes (Ramirez III, et al., 1999; Knapp-Hoch et al., 2009). A administração de um protocolo paliativo não deve ter um impacto significativamente negativo no estado clínico e na qualidade de vida dos pacientes, pelo que os efeitos secundários da radiação devem ser mínimos (Siegel & Cronin, 1997; Farrelly & McEntee, 2003; Mueller et al., 2005; McEntee, 2006).

No tratamento de osteossarcomas apendiculares em canídeos, têm sido descritos diversos protocolos paliativos de radioterapia (teleterapia), frequentemente combinados com

quimioterapia. A descrição dos tratamentos e os resultados conseguidos podem ser consultados na Tabela 1. Os protocolos paliativos de radioterapia têm resultado em alívio da dor em 74 a 93 % dos pacientes, o qual se prolonga, em média, por um período de 53 a 95 dias, e em períodos médios de sobrevida de 67 a 313 dias (Ramirez et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Knapp-Hoch et al., 2009).

6.2.2 Radioterapia com objectivo curativo

Só recentemente foi descrita a utilização de radioterapia com objectivo curativo de osteossarcomas em canídeos (Farese, et al., 2004; Liptak et al., 2004c; Walter, et al., 2005; Boston et al., 2007), a qual tem como principal propósito providenciar o controlo local das lesões a longo prazo (Farrelly & McEntee, 2003; Coomer et al., 2009). A descrição dos protocolos propostos de cada modalidade de radioterapia com intuito curativo e respectivos resultados encontram-se igualmente resumidos na Tabela 1.

A radioterapia (teleterapia) fraccionada com intuito curativo, consiste na administração de protocolos de administração diária de menores doses de radiação ionizante e de maiores doses totais de radiação (Coomer et al., 2009). Os resultados obtidos pelo protocolo de Walter et al. (2005) não demonstraram vantagens significativas da sua aplicação, relativamente à maioria dos protocolos paliativos de radioterapia, no que respeita o período médio de sobrevida (307 dias) ou o controlo local da lesão (66% dos pacientes sofreu recidiva local, ao fim de um período médio de 202 dias). Recentemente, foi sugerida a radio-resistência moderada de linhas celulares de osteossarcoma canino a doses de radiação até 9 Gy e uma elevada fracção sobrevivente a 2 Gy (Fitzpatrick et al., 2008), pelo que a administração de maiores doses por fracção, como nos protocolos paliativos de radioterapia mencionados, pode ser mais eficaz no controlo local de osteossarcomas (Coomer et al., 2009) e justificar os resultados obtidos por Walter et al. (2005).

A radio-cirurgia estereotáctica consiste na administração de feixes múltiplos não co-planares de radiação ionizante que são estereotaticamente focados no plano alvo, de modo a administrar a totalidade da dose de radiação num único tratamento (Farese et al., 2004). Tal permite minimizar a lesão dos tecidos normais envolventes pela precisão extrema da técnica e um maior efeito biológico no tecido neoplásico (Coomer et al., 2009). Esta técnica implica a aplicação cirúrgica de um dispositivo antes da administração do tratamento, o qual permite direccionar o feixe de radiação (Farese et al., 2004). Farese et al. (2004) evidenciou um tempo médio de sobrevida de 363 dias com esta modalidade terapêutica.

Tabela 1. Sumário dos protocolos de radioterapia com intuito paliativo e curativo, descritos no tratamento de osteossarcomas apendiculares caninos, e respectivos resultados (no que respeita a resposta, sobrevida e incidência de efeitos secundários agudos, metástases e fractura patológica).

Protocolos	Dose total (Gy)	Dose/fracção (Gy)	Intervalo entre fracções (dias)	Tamanho da amostra	Taxa de resposta (%)	Período até ser observada resposta (dias)	Duração média de resposta (dias)	Período médio de sobrevida (dias)	Incidência de metástases (%)	Incidência de efeitos secundários agudos da radiação (%)	Incidência de fractura patológica pós-tratamento (%)	Estudo
Intuito paliativo												
2 Fracções	16	8	0,1	58	91	2 (*)	67 (*)	136 (*)	-	-	5	Knapp-Hoch et al., 2009
2 Fracções	16	8	0,7	37	74	11	73	122	-	3	15	Ramirez III et al., 1999
3 Fracções	30	10	0,7,21	58	83	14	53	120 a 90 (com e sem quimioterapia, respectivamente)	18	20	-	Mueller et al., 2005
3 Fracções	24	8	0,7,21	36								
4 Fracções	24	6	0,2,14,21	18								
4 Fracções	32	8	0,2,14,21	15	93	14	95	313 (196 sem quimioterapia)	53	0	13	Green et al., 2002
Intuito curativo												
RT fraccionada (12-22 fracções)	48-57	2,7-5,0	5 dias por semana	9 (10 lesões)	100	-	202	307	36	85	22	Walter et al., 2005
IORT	70	-	-	13	77	-	274	298	54	-	54	Liptak et al., 2004c
	70	-	-	5	-	-	-	298	60	-	60	Boston et al., 2007
SRS	30	-	-	5	40	-	105	393	-	-	36	Farese et al., 2004
	40-50	-	-	6	100	-	-					

Entende-se como “resposta” o alívio da dor, possibilitado pelos protocolos paliativos, e o controlo local das lesões, proporcionado pelos protocolos com intuito curativo. RT- Radioterapia; IORT- Radioterapia intra-cirúrgica; SRS- Radio-cirurgia estereotáctica.

(*) avaliado exclusivamente pelos donos

A radioterapia intra-cirúrgica é também considerada uma técnica de radioterapia com intuito curativo, já descrita anteriormente no capítulo 3.2, juntamente com outras técnicas cirúrgicas conservadoras do membro. Relativamente a outras modalidades de radioterapia, a radioterapia intra-cirúrgica tem como principal vantagem a administração de radiação direccionada exclusivamente às lesões, conservando o tecido ósseo normal e os tecidos moles envolventes (Liptak et al., 2004c).

A incidência elevada de efeitos secundários da radiação verificada com este tipo de protocolos é responsável pela potencial diminuição temporária da qualidade de vida dos pacientes, a qual poderá ser aceitável no contexto de um tratamento curativo (McEntee, 2006; Coomer et al., 2009).

6.2.3 Radioterapia pela administração de radiofarmacêuticos

Os radioisótopos constituem um método único de administração de radiação, quando combinados com ligandos. Os últimos têm maior afinidade por áreas de elevado metabolismo ósseo, permitindo a administração da dose de radiação às lesões neoplásicas pelos radioisótopos. Conjuntamente, o radioisótopo e o seu ligando são designados por radiofarmacêuticos (Coomer et al., 2009). No tratamento de osteossarcomas em canídeos, está descrita a administração sistémica EV de *Samarium-153-lexidronam* ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$), a qual possibilitou o alívio da dor em aproximadamente 60% dos pacientes e períodos médios de sobrevida de 93 a 150 dias (Aas et al., 1999; Barnard, Zuber & Moore, 2007). Foi ainda proposta a administração local de $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Ehrhart, Dernell, Withrow, Steyn & Anderson, 2006).

6.2.4 Mecanismo de acção da radiação ionizante em lesões osteolíticas

A radioterapia de lesões osteolíticas é responsável por necrose dos elementos celulares ósseos normais (células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células inflamatórias) e, se for o caso, das células neoplásicas, ao que se segue substituição por tecido fibroso, e formação e calcificação de tecido ósseo primário, gradualmente substituído por tecido ósseo lamelar (Maeda, Bryant, Yamagata, Earle & Chao, 1988; Sugimoto et al., 1991; Takahashi et al., 1994; McEntee, 1997; Zhang, Zheng, Chua & Cheung, 2010). Tal resulta numa diminuição da actividade osteoclástica a nível local, com consequente diminuição da osteólise (Goblirsch et al., 2005). A radiação ionizante pode ainda induzir alterações vasculares induzidas também pela radiação (Liptak et al., 2004c), como endoarterite e periarterite, espessamento das células endoteliais e vacuolização, hialinização colagénica e espessamento da túnica média, responsáveis pelo estreitamento progressivo do lúmen dos vasos sanguíneos e diminuição do volume vascular, do fluxo

sanguíneo e da tensão de oxigénio nos tecidos (Paatsama, Rissanen, Rokkanen et al, 1972, LaRue, Wrigley & Powers, 1987, Gebhardt, Flugstad, Springfield et al., 1991, como citado por Liptak et al., 2004c). Acredita-se que a radiação ionizante tenha ainda um efeito anti-inflamatório e imuno-medulador (Luis et al., 2008).

O mecanismo pelo qual a radiação ionizante proporciona alívio da dor em lesões osteolíticas continua por esclarecer devidamente (Goblirsch et al., 2005). Contudo, foi proposto que os principais factores implicados no alívio da dor sejam a diminuição da osteólise e do volume das lesões (Goblirsch et al., 2004). Não obstante, tal pode estar também relacionado com a redução da produção de mediadores químicos locais, capazes de estimular potencialmente as fibras nervosas locais aferentes, como já mencionado. A lesão induzida pela radiação ionizante sobre as terminações nervosas aferentes locais pode também contribuir para o alívio da dor. Foi ainda sugerido que o alívio da dor a longo prazo pode resultar da recalcificação e da reparação das lesões osteolíticas (McEntee, 1997; Mercadante, 1997; Hoskin et al., 2000; Nebbia et al., 2005).

6.2.5 Efeitos secundários da radiação ionizante

As células neoplásicas e as células normais apresentam os mesmos mecanismos básicos de divisão celular, pelo que a radioterapia tem um efeito deletério potencial quer em células neoplásicas, quer em células normais dos tecidos incluídos dentro do campo de radiação, com expressão clínica a curto ou a longo prazo (Brooks, 1998; Forrest, 2003; Coomer et al., 2009).

6.2.5.1 Efeitos secundários agudos da radiação

Os efeitos secundários agudos induzidos pela radiação são evidenciados durante ou imediatamente após o tratamento, principalmente em tecidos de elevada taxa de renovação celular, como é o exemplo da mucosa e daqueles que constituem a pele (McNiel & LaRue, 1998; McEntee, 2006).

Os efeitos secundários agudos descritos na sequência de radioterapia de osteossarcomas no esqueleto apendicular em canídeos têm incluído eritema, descamação seca ou húmida, edema, ulceração e necrose da pele (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005; Coomer et al., 2009). O seu aparecimento e o seu grau de gravidade dependem da duração e da intensidade (dose por unidade de tempo, isto é plano de fraccionamento e dose por fracção) dos protocolos administrados (Harris, King & Bergman, 1997; Coomer et al., 2009). Comparativamente aos tecidos de resposta tardia, os tecidos normais de resposta aguda são menos sensíveis a alterações na dose por fracção (Thrall, 1997).

Os efeitos secundários agudos da radiação são observados, sobretudo, durante ou após protocolos caracterizados por fracções de administração diária, com doses por fracção mais reduzidas (nestes raramente são observados efeitos secundários tardios da radiação) (Farrelly & McEntee, 2003; Walter et al., 2005).

6.2.5.2 Efeitos secundários tardios da radiação

Os efeitos secundários tardios da radiação resultam fundamentalmente da depleção das células com baixo índice mitótico, constituintes do estroma e dos vasos dos tecidos incluídos nos campos de radiação (LaRue, Wrigley & Powers, 1987; Forrest, 2003; McEntee, 2006). Os mesmos evidenciam-se seis ou mais meses após o tratamento (McNiel & LaRue, 1998; Farrelly & McEntee, 2003), por exemplo no tecido ósseo ou no tecido nervoso, ou ainda ao nível da pele (secundários a efeitos secundários agudos graves) (Harris, King & Bergman, 1997).

Os principais efeitos secundários tardios secundários à radioterapia de osteossarcomas no esqueleto apendicular em canídeos incluem contracção, atrofia e fibrose musculares (Withrow et al., 1993; Forrest, 2003; Liptak et al., 2004b; McEntee, 2006; Coomer et al., 2009) e necrose óssea, associada ou não a fractura patológica (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Walter et al., 2005). O risco acrescido de fractura patológica parece dever-se ao comprometimento da osteogénese, em consequência do efeito da radiação ionizante sobre os elementos celulares e vasculares ósseos. O comprometimento da osteogénese resulta potencialmente do atraso da formação de tecido ósseo lamelar e da remodelação óssea, osteopénia, aumento da porosidade óssea e na diminuição do suporte mecânico do órgão (LaRue et al., 1987; Sugimoto et al., 1991; Takahashi et al., 1994; Zhang et al., 2010). Outros efeitos secundários tardios potenciais são a alopecia e a leucotriquia (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Knapp-Hoch et al., 2009).

O aparecimento de efeitos secundários tardios da radiação é dependente da dose total e da dose por fracção dos protocolos administrados (Thrall, 1997; Farrelly & McEntee, 2003; Zhang et al., 2010). Os tecidos com baixa taxa de renovação celular são mais sensíveis à variação da dose por fracção, tendo sido observadas incidências maiores de efeitos secundários tardios na sequência da administração de protocolos caracterizados por maiores doses por fracção e longos intervalos entre fracções (Harris et al., 1997; Coomer et al., 2009), como aqueles com intuito paliativo propostos no tratamento de osteossarcomas em canídeos (estes, por sua vez, raramente resultam no aparecimento de efeitos secundários agudos) (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005).

Ainda que os efeitos secundários tardios sejam progressivos, irreversíveis e permanentes (Harris et al., 1997), o tempo de sobrevida da maioria dos canídeos com osteossarcoma apendicular, tratados com protocolos paliativos, não é suficiente para que os mesmos sejam

manifestados. Perante o seu aparecimento, amputação, desbridamento cirúrgico da necrose óssea, estabilização da fractura patológica ou maneio cirúrgico das lesões presentes nos tecidos moles pode proporcionar uma boa qualidade de vida aos pacientes (Harris et al., 1997; Farese et al., 2004; McEntee, 2006; Boston et al., 2007; Coomer et al., 2009).

6.2.5.3 Indução neoplásica secundária a radiação ionizante

A maioria das neoplasias induzidas pela radiação tem origem mesenquimatosa. O seu aparecimento no tecido ósseo e nos tecidos moles normais incluídos dentro do campo de radiação tem sido referido como um efeito secundário potencial da radioterapia, quer em Medicina Veterinária (LaRue et al., 1987; Dickinson, McEntee, Lipsitz, Keel & LeCouteur, 2001; McEntee, Page, Théon, Erb & Thrall, 2004; Hosoya et al., 2008), quer em Medicina Humana (Brady, Gaynor & Brennan, 1992; Mendenhall et al., 2006; Luis et al., 2008; Doyen, Courdi & Gérard, 2010). Tal facto resultou no cepticismo histórico sobre a utilização de radioterapia em lesões ósseas, especialmente nas benignas (Luis et al., 2008).

Ainda que o risco real associado ao tratamento com radiação ionizante continue por determinar, tem sido notado um aumento crescente do interesse da radioterapia no tratamento de lesões benignas em Medicina Humana (Luis et al., 2008). Por um lado, foi sugerido que alguns dos casos de indução maligna no passado estivessem relacionados com a utilização de máquinas de ortovoltagem ou de fotões de baixa energia, consideradas obsoletas actualmente (Feigenberg et al., 2001; McEntee et al., 2004). Têm sido também referidos casos de indução maligna sem que tenha sido administrada radioterapia, mas sim outras modalidades terapêuticas como a curetagem, a aplicação de implantes metálicos ou de enxertos ósseos ou o preenchimento das lesões com polímeros (Kyriakos & Hardy, 1991; Marui et al., 2001; Barnhart, 2002; Mei, Gao, Wang & Cai, 2009). Por outro lado, alguns dos casos de indução maligna descritos podem ter resultado de lesões com diagnóstico histológico inicialmente incorrecto, dada a semelhança histológica entre determinado tipo de lesões (Thompson, 2007; Weisbrode, 2007), ou incompleto, como pode ser o caso de quistos aneurismáticos ósseos. Como já referido, os quistos aneurismáticos ósseos podem constituir uma componente secundária de uma lesão anterior, benigna ou maligna, a qual poderá não ter sido identificada inicialmente, devido à destruição da sua arquitectura, sendo somente mais tarde diagnosticada, aquando do reaparecimento de sintomatologia (Kyriakos & Hardy, 1991; Barnhart, 2002; Tse, Ek, Slavin, Schlicht & Choong, 2008b).

Em Medicina Veterinária, têm sido descritos casos de indução neoplásica não só aplicando radioterapia por ortovoltagem (LaRue et al., 1987; Hosoya et al., 2008), mas também por megavoltagem (Dickinson et al., 2001; McEntee et al., 2004). Contudo, no último caso, o risco de aparecimento de neoplasia induzida pela radiação é relativamente baixo e o seu

aparecimento tem sido geralmente evidenciado anos após o tratamento, sobretudo em animais jovens submetidos a radioterapia de lesões radio-sensíveis (McEntee et al., 2004).

CAPÍTULO II – ENSAIO CLÍNICO

1. INTRODUÇÃO

O presente estudo descreve o tratamento multimodal de lesões osteolíticas do esqueleto apendicular em canídeos, combinando cimentoplastia (pela técnica percutânea guiada por TC ou pela técnica após curetagem das lesões) e radioterapia por megavoltagem com electrões, com outra terapêutica adjuvante, considerada adequada em cada caso. Descrevem-se ainda as complicações e efeitos secundários, surgidos durante ou após os referidos protocolos terapêuticos e sugerem-se possíveis correcções às técnicas propostas. Foi ainda objectivado o estudo da eficiência dos protocolos no alívio da dor e controlo local das lesões mencionadas e a sua influência no decurso da doença nos casos incluídos.

Num âmbito geral, uma abordagem terapêutica multimodal e coordenada visa a optimização do tratamento e a potencial obtenção de melhores resultados (Farrelly & McEntee, 2003). O protocolo multimodal em estudo tem como principal propósito potenciar o alívio da dor e o controlo local das lesões, os quais podem ser proporcionados pela cimentoplastia (Deramond et al., 1999; Ruíz et al., 1999; Mathis et al., 2001; Togawa et al., 2003) e pela radioterapia (Mercadante, 1997; Goblirsch et al., 2005), expressando-se como uma mais-valia na qualidade de vida na sobrevida dos pacientes. De facto, não é exclusivamente a presença de doença metastática a responsável pela realização de eutanásia, mas também a presença de dor persistente ou a recorrência de claudicação grave (Green et al., 2002; Farese et al., 2004; Walter et al., 2005; Liptak et al., 2006; Fan et al., 2007a).

A selecção da cimentoplastia, em detrimento de outras técnicas cirúrgicas conservadoras do membro, tem duas intenções fundamentais: 1) conferir suporte mecânico às lesões e prevenir o aparecimento de fractura patológica, em ossos já predispostos pela osteólise (Harris et al., 1997; Liptak et al., 2004c; Weisbrode, 2007; Selvarajah & Kirpensteijn, 2010; Bhandal & Boston, 2011) e pela possível necrose óssea secundária à radiação ionizante (Sugimoto et al., 1991; Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Walter et al., 2005; Zhang et al., 2010); 2) preservar a estabilidade dinâmica e a função do membro (Fraquet et al., 2009), frequentemente não asseguradas em canídeos submetidos a outras técnicas cirúrgicas conservadoras do membro, em localizações que não a metáfise distal do rádio ou a diáfise de ossos longos (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2001).

No âmbito da Medicina Veterinária, Böttcher et al. (2009) descreveram um tratamento multimodal semelhante ao proposto no presente estudo, compreendendo cimentoplastia percutânea guiada por fluoroscopia, radioterapia e a administração de pamidronato e de carboplatina, em 4 canídeos (3 com diagnóstico presuntivo de neoplasia óssea primária ao nível da porção distal do rádio e um com diagnóstico histopatológico de osteossarcoma). Em consequência das complicações da cimentoplastia verificadas nesses pacientes, os autores

cingiram-se à descrição da técnica de cimentoplastia e do protocolo multimodal e à sugestão de correcções da técnica cirúrgica proposta, mas a descrição dos resultados proporcionados pelo protocolo multimodal aplicado foi limitada.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Pacientes e critérios de inclusão

Os canídeos incluídos no presente estudo foram provenientes dos Serviços de Oncologia Médica e Radioterapia do Centro Oncologico Veterinario e dos Serviços de Radiologia e Cirurgia da Clinica Veterinaria dell'Orologio, avaliados no período entre Agosto de 2010 e Julho de 2011. Os pacientes foram seleccionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: 1) presença de lesão osteolítica óssea ao nível do esqueleto apendicular, diagnosticada mediante realização de estudo radiográfico (nas projecções craniocaudal e médio-lateral) ou alternativamente através de uma TC, e execução de biópsia óssea da lesão e posterior análise histopatológica; 2) ausência de metástases pulmonares visíveis em radiografias torácicas, nas projecções ventrodorsal ou dorsoventral, e em ambos os planos latero-laterais, ou por TC; 3) ausência de doença ou alteração sistémica concomitante passível de alterar o impacto do tratamento no decurso da doença, mediante realização de exame físico, hemograma, análises bioquímicas séricas, análise de urina tipo II e, quando possível, TC completa do corpo.

Na Tabela 2 podem ser consultados os dados dos 3 canídeos incluídos neste estudo, relativos a raça, sexo, idade, peso, tipo de lesão diagnosticado e sua localização.

Tabela 2. Dados relativos à raça, sexo, idade, peso, lesão osteolítica diagnosticada e sua localização nos pacientes incluídos no estudo.

Paciente	Raça	Sexo	Idade	Peso (kg)	Lesão osteolítica diagnosticada	Localização da lesão
1	Irish Wolfhound	M	11 meses	60,0	Quisto aneurismático ósseo	Metáfise distal da ulna direita
2	Terranova	M	6,5 anos	79,8	Osteossarcoma osteoblástico	Metáfise proximal do úmero direito
3	Mastim Napolitano	M	6 anos	80,1	Tumor de células gigantes	Metáfise e diáfise distal do rádio esquerdo

Os proprietários e os médicos veterinários assistentes dos pacientes incluídos no estudo foram previamente informados sobre os potenciais benefícios e riscos associados ao protocolo multimodal em estudo e sobre as diferentes abordagens terapêuticas possíveis. Tratando-se de um estudo clínico e tomando em consideração o estado clínico de cada paciente, assim como as decisões e disponibilidade dos seus proprietários, não foi possível seguir um protocolo terapêutico idêntico nos 3 canídeos. Na Tabela 3 pode ser consultado o plano terapêutico seguido em cada um dos pacientes, no que respeita a cimentoplastia e a radioterapia.

Tabela 3. Data de realização da cimentoplastia e início da radioterapia, em cada paciente.

Paciente	Realização da cimentoplastia	Início da Radioterapia
1	Dia 0	Dia 7
2	Dia 234	Dia 0
3	Dia 0	Dia 10

2.2 Cimentoplastia

Os pacientes 1 e 2 foram submetidos a cirurgia de mínima invasão percutânea guiada por TC para o preenchimento das lesões com cimento ósseo. Os pacientes, cujos estudos imagiológicos da lesão revelassem comprometimento da cortical óssea (como é o exemplo do paciente 3), não foram submetidos à cimentoplastia pela técnica percutânea guiada por TC, mas sim à técnica de cimentoplastia após curetagem da lesão. Ambos os procedimentos referidos foram realizados na Clínica Veterinária dell'Orologio.

Previamente à execução da cimentoplastia, os canídeos foram pré-medicados, anestesiados e preparados de acordo com o procedimento cirúrgico ao qual iriam ser submetidos. Após a cirurgia, os pacientes foram monitorizados para possíveis complicações cirúrgicas.

2.2.1 Protocolo anestésico

Todos os pacientes foram submetidos a jejum alimentar de pelo menos 8 horas antes da anestesia e ao mesmo protocolo anestésico para a realização da cimentoplastia. Foi administrada metadona (Eptadone®, Molteni & C., Scandicci, Itália) na dose de 0,2 mg/kg intramuscular (IM) e midazolam (Midazolam IBI®, Nycomed, Linz, Áustria) na dose de 0,2mg/kg IM, seguidos de indução por propofol (PropoVet®, Abbott, Berkshire, Reino Unido) na dose de 2-4mg/kg EV. Após intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com

isoflorano (IsoFlo[®], Abbott, Berkshire, Reino Unido) vaporizado em oxigénio, em concentração variável consoante a avaliação clínica de cada paciente. A monitorização do plano anestésico baseou-se em electrocardiograma, pulso oximetria, capnografia e na avaliação dos reflexos apresentados.

Durante a anestesia foi administrada fluidoterapia com Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% aos pacientes (Sodio cloruro 0,9 g/100 ml, AltaSelect s.r.l., Verona, Itália).

2.2.2 Protocolo analgésico e antibiótico

Antes de iniciar o procedimento, foram administrados aos 3 indivíduos um *bolus* de Cefazolina sódica (Cefazolina Germed[®], Germed Pharma, Cinisello Balsamo, Itália) na dose de 22 mg/kg IM e Carprofeno (Rimadyl[®], Pfizer Italia S.r.l., Roma-Latina, Itália) na dose de 4 mg/kg por via subcutânea (SC).

2.2.3 Preparação dos pacientes

Os 3 pacientes foram preparados para a cirurgia de acordo com o procedimento cirúrgico a ser realizado.

Os pacientes 1 e 2 foram preparados na sala de TC. Após tricotomia e desinfecção do campo cirúrgico com uma mistura de clorexidina e álcool, seguiu-se desinfecção do mesmo com uma solução de iodopovidona. Posteriormente procedeu-se ao posicionamento dos pacientes na mesa de TC, de modo a que o acesso ao campo cirúrgico e o trabalho do cirurgião, assim como a realização dos estudos imagiológicos durante o procedimento, fossem facilitados.

O paciente 3 foi preparado na sala de preparação e transportado até à sala de cirurgia, onde foi posicionado e se procedeu novamente à desinfecção do campo cirúrgico, tal como descrito para pacientes 1 e 2.

Os membros contendo a lesão foram imobilizados através do uso de fitas, as quais foram presas à mesa de TC ou à mesa de cirurgia.

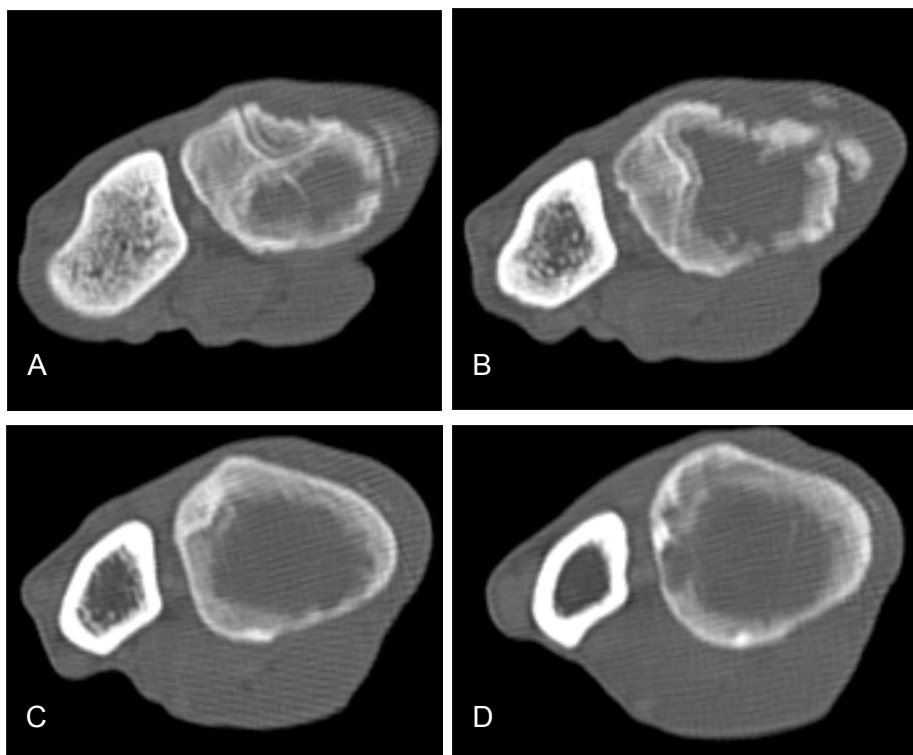
2.2.4 Cimentoplastia percutânea guiada por TC

Na cimentoplastia percutânea guiada por TC seguiu-se a técnica adaptada à já descrita por Vignoli et al. (2004), sobre biópsia guiada por TC de lesões ósseas em pequenos animais.

Inicialmente realizou-se uma TC à lesão (CT 16 Slice Bright Speed Unit[®], General Electric, Sunset Crest, USA), compreendendo um estudo pré e outro pós administração de meio de contraste iodado não iónico, ioversol (Optiray 300[®], Covidien Italia, Segrate, Itália), na dose

de 800mg/kg sob a forma de *bolus* por via EV. Não é possível referir no presente documento qual o software utilizado nem os protocolos seguidos nos estudos imagiológicos das lesões. Após conclusão dos estudos imagiológicos iniciais, o procedimento era interrompido para avaliação da topografia anatómica das lesões nas imagens conseguidas pela TC e selecção do plano alvo para a inserção da agulha de biópsia (Figura 1). Pretendeu-se utilizar o mesmo orifício de passagem criado aquando da biópsia óssea. Contudo, confirmou-se sempre a existência de cortical óssea suficiente que suportasse a agulha de biópsia e a ausência de áreas de necrose, vasos sanguíneos e feixes nervosos no trajecto da agulha.

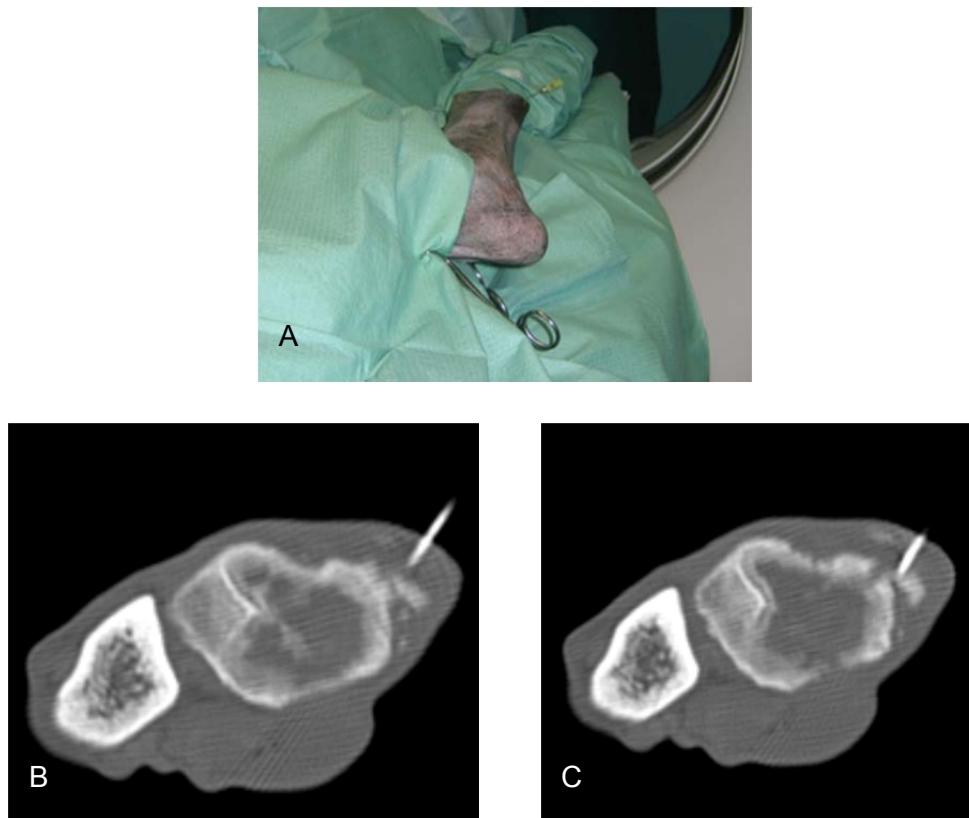
Figura 1. Estudo de TC inicial com contraste da lesão na metáfise distal da ulna direita do paciente 1.



A, B, C e D constituem diferentes secções imagiológicas em plano transversal do estudo.

Posteriormente, movia-se a mesa de TC até ao plano alvo, indicado por luzes laser emitidos pelo *gantry*, procedendo-se à marcação do local a incidir com um marcador estéril radiopaco, e efectuou-se um novo estudo imagiológico das lesões, de modo a confirmar a sua correcta localização e calcular a distância entre a pele e a lesão (Figura 2).

Figura 2. Marcação do local a incidir com um marcador estéril radiopaco durante a cimentoplastia percutânea guiada por TC no paciente 1.



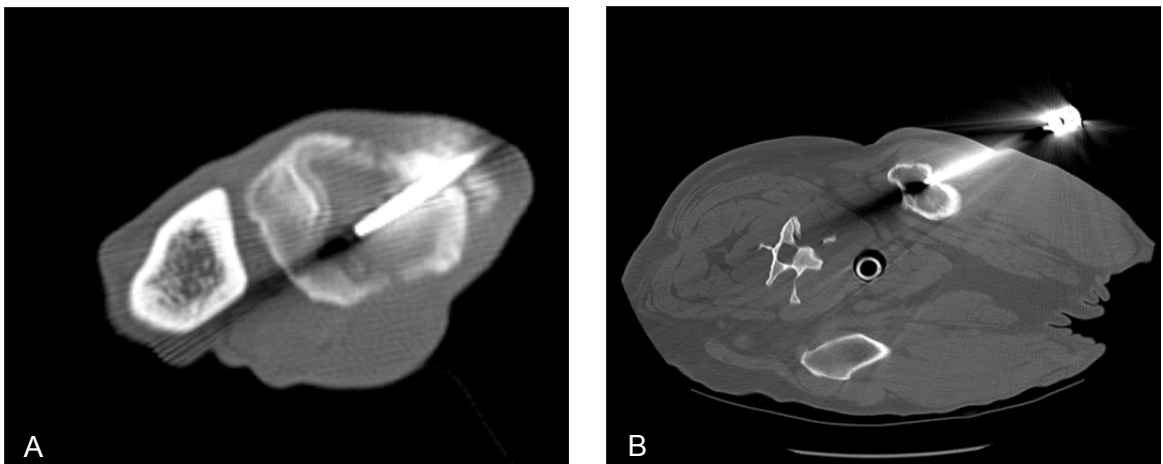
A) Colocação do marcador estéril radiopaco. B e C) Diferentes secções em plano transversal do estudo tomográfico, após colocação do marcador estéril radiopaco.

A mesa de TC era novamente extraída do *gantry* e, após incisão da pele de aproximadamente 1 cm com bisturi de lâmina nº 11, inseriu-se parcialmente a agulha de biópsia óssea de 13 G (Ago biopsia, Gallini S.R.L., Mirandola, Itália), de modo manual, através do orifício de passagem já existente (Figura 3). A mesa de TC era mais uma vez colocada ao nível do *gantry*, sendo obtidas novas secções da área de interesse, com o intuito de avaliar a distância desde a extremidade da agulha de biópsia até ao fim das lesões e a posição relativa da agulha antes do preenchimento da lesão (Figura 4). Procurou-se ainda posicionar a agulha de biópsia no centro das lesões, sem que fosse atingida a cortical óssea contra-lateral e evitando a proximidade com vasos sanguíneos.

Figura 3. Inserção da agulha de biópsia na lesão durante a cimentoplastia no paciente 1.



Figura 4. Estudo de TC para avaliar o posicionamento da agulha de biópsia durante a cimentoplastia dos pacientes 1 e 2 (plano transverso).



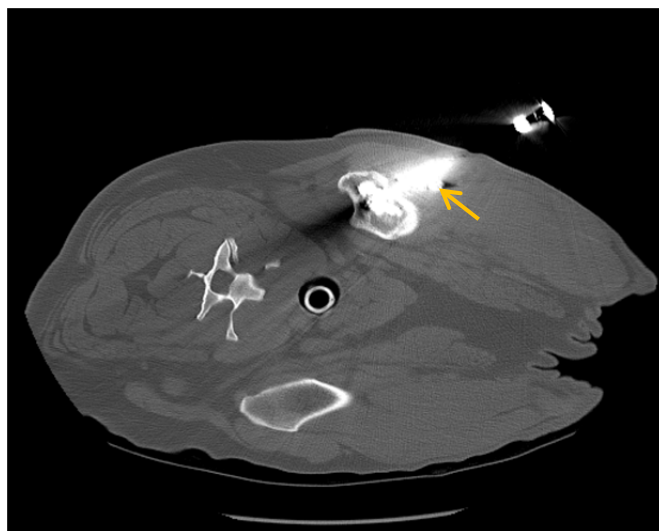
A) Paciente 1. B) Paciente 2.

Já com a agulha de biópsia devidamente posicionada, era iniciada a preparação estéril do cimento ósseo (V-FIX[®], G-21 s.r.l., Modena, Itália), respeitando o período de mistura do polímero (em pó) com o monómero (líquido) e o período de repouso do cimento especificados pelo fabricante, de acordo com a temperatura da sala de TC (Anexo I). De seguida, o cimento foi transferido para uma seringa de 20 ml, a qual era imediatamente conectada à agulha de biópsia, com o cuidado de não movê-la da sua posição. O cimento ósseo foi, então, lentamente injectado durante a fase pastosa de polimerização, com atenção ao período de injeção indicado pelo fabricante (Figura 5). No paciente 2, considerou-se pertinente a realização de um estudo imagiológico adicional da lesão durante a fase de preenchimento (Figura 6).

Figura 5. Injecção do cimento ósseo durante a cimentoplastia do paciente 1.



Figura 6. Estudo de TC realizado durante o preenchimento por cimento ósseo da lesão no paciente 2 (plano transversal).



É notório o extravasamento de cimento ósseo nos tecidos moles envolventes da lesão (seta).

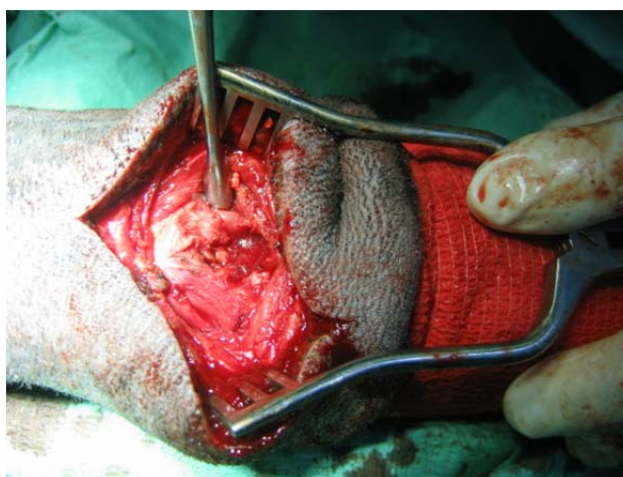
Após o preenchimento da lesão, a seringa e a agulha de biópsia foram extraídas em conjunto. Posteriormente, foi suturada a ferida cirúrgica, seguida da colocação de uma ligadura em torno da lesão, sendo o paciente só retirado da mesa de TC após terminado o período de solidificação do cimento indicado pelo fabricante.

2.2.5 Técnica de cimentoplastia após curetagem da lesão

Para a execução do procedimento cirúrgico no paciente 3, foi realizada a técnica adaptada da já descrita por Sarierler et al. (2004).

O paciente foi colocado em decúbito dorsal e realizou-se o acesso cirúrgico através de uma incisão dorsal ao nível do rádio distal. Foi aberta uma janela óssea de aproximadamente 2 cm x 1,5 cm na lesão, à qual se seguiu curetagem do interior da cortical óssea (Figura 7). Simultaneamente procedeu-se à preparação estéril do polimetilmetacrilato, como anteriormente descrito para a cimentoplastia percutânea guiada por TC. Após mistura e repouso do cimento ósseo, procedeu-se ao preenchimento da lesão, durante a fase pastosa de polimerização do cimento, sempre seguindo as indicações fornecidas pelo fabricante. Após o período de solidificação do cimento, a ferida cirúrgica foi suturada e fez-se uma ligadura ao nível da lesão.

Figura 7. Curetagem da lesão no paciente 3.



2.2.6 Cuidados pós-cirúrgicos

Como precaução, os pacientes foram mantidos sob observação e em repouso no internamento durante as primeiras 24 horas após cirurgia. Posteriormente, informou-se os proprietários de que os canídeos deveriam ser mantidos em repouso e sem acesso ao exterior durante a primeira semana após a cimentoplastia. Foi ainda requerido aos proprietários para contactarem os cirurgiões ou os médicos veterinários assistentes, se notados comportamentos anormais, associados a demonstração de dor ou grande desconforto, ou se fossem observadas complicações pós-cirúrgicas no local da incisão, como deiscência da ferida cirúrgica, inflamação ou produção de fluido.

Não foram administrados anti-inflamatórios ou outros analgésicos após a cirurgia no paciente 1. Nos pacientes 2 e 3 foi continuada a terapêutica com Firocoxib (Previcox 227mg[®], Merial, Lyon, França) na dose de 5mg/Kg SID, *Per os* (PO), já iniciada antes do procedimento cirúrgico. Foi prescrita Cefazolina sódica na dose de 22 mg/kg IM BID durante 6 dias aos 3 pacientes e o uso de colar isabelino.

Os pontos utilizados na sutura foram retirados 10 a 12 depois da cirurgia, após cicatrização da ferida cirúrgica.

2.3 Radioterapia

Todos os pacientes incluídos no presente estudo foram submetidos a radioterapia por megavoltagem com electrões no Centro Oncologico Veterinario, usando um acelerador linear (Clinac 2100C[®], Varian, California, USA).

Em cada sessão de radioterapia, os canídeos foram anestesiados, ao que se seguiu o seu posicionamento, elaboração do plano de radioterapia, administração da fracção de radiação e recuperação anestésica.

2.3.1 Anestesia

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de pelo menos 8 horas previamente à indução anestésica de cada fracção de radioterapia. Para a realização de cada uma das sessões de radioterapia, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. A indução anestésica teve sempre lugar na sala de preparação e consistiu na administração EV de propofol na dose de 4mg/kg, seguida pela entubação endotraqueal dos canídeos. A anestesia foi mantida com isoflorano vaporizado em oxigénio, em concentrações variáveis, consoante a avaliação do plano anestésico de cada paciente, o qual foi monitorizado do mesmo modo descrito para a cimentoplastia.

Foi administrada fluidoterapia com Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% durante o decorrer de cada fracção de radioterapia.

2.3.2 Posicionamento dos pacientes e plano de radioterapia

Os planos de radioterapia dos canídeos incluídos no estudo foram realizados manualmente. Cada fracção de radioterapia era administrada num único plano de radiação, compreendendo 3 cm de margem além das áreas de envolvimento ósseo demonstradas imagiologicamente. Os planos foram configurados na primeira fracção de radioterapia e aplicados de modo sistemático ao longo das diversas sessões.

Os pacientes foram colocados na mesa de radioterapia no decúbito mais adequado para a execução do tratamento, conforme a localização das lesões. Posteriormente procedeu-se à estabilização do membro contendo a lesão, por intermédio de esponjas colocadas sob o mesmo e de fitas presas à mesa de radioterapia, de modo a que o eixo do membro a irradiar permanecesse na mesma posição durante toda a sessão e num plano perfeitamente perpendicular ao feixe de radiação.

Para a colimação do feixe de radiação, recorreu-se a uma janela de chumbo colocada na extremidade distal do cone ligado à cabeça do acelerador linear, e a *bolus* de material equivalente a tecido, dispostos junto ao último.

Durante a configuração do plano de radioterapia foram marcados o ponto correspondente ao isocentro e as delimitações do campo de radiação no membro dos pacientes, o que permitiu irradiar precisamente o mesmo campo e posicionar sistematicamente a lesão relativamente ao isocentro ao longo das diversas fracções de radioterapia. Tal foi possibilitado pelo alinhamento da marcação correspondente ao isocentro com o sistema de lasers da sala e dos limites do campo de radiação com a luz emitida pela fonte do feixe de radiação, que depois de passar através do colimador, é projectada na superfície do paciente, simulando o campo a ser irradiado. Nesse sentido, em cada fracção foram feitos ajustes na posição da mesa (e consequentemente do paciente), relativamente ao feixe, na direcção lateral, vertical e longitudinal com um índice de resolução de 0,1 cm. A angulação do colimador pôde também ser ajustada com o mesmo propósito, com um índice de resolução de 0,1 °. O *gantry* e a mesa de radioterapia foram posicionados com uma angulação de 0 ° em todos casos apresentados no presente documento.

2.3.2.1 Posicionamento e plano do paciente 1

O paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo, de modo a irradiar lateralmente a lesão (Figura 8). Para colimar o feixe de radiação, foi usada uma janela de chumbo de 20 cm x 20 cm. Adicionalmente, recorreu-se a 2 *bolus* de material equivalente a tecido com 6 cm de espessura cada, sobrepostos horizontalmente, de modo a colimar o feixe cranialmente, e a um terceiro *bolus* de dimensões idênticas, colocado na vertical, a colimar o feixe proximalmente. O colimador foi posicionado num ângulo de 349 °, nas diversas fracções. Sobre o membro direito foi colocado um *bolus* de 0,5 cm de espessura desde a sutura até à extremidade distal da ulna e um outro com 1 cm de espessura, desde o limite proximal da sutura até à extremidade proximal do antebraço, uniformizando a espessura do membro e da articulação, e impedindo a irradiação de tecidos normais localizados sob as lesões.

Figura 8. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 1.



2.3.2.2 Posicionamento e plano do paciente 2

O indivíduo era posicionado em decúbito lateral esquerdo, incidindo o feixe de radiação lateralmente na lesão (Figura 9). Recorreu-se a uma janela de chumbo de 15 cm x 15 cm e a um *bolus* de 6 cm de espessura proximalmente para a colimação do feixe de radiação. A angulação do colimador ao longo das sessões de radioterapia foi de 10 °. Foi ainda usado um *bolus* de 6 cm de espessura em contacto com o membro do paciente, a delimitar o campo distalmente. Não foram usados *bolus* de menor espessura sobre o campo.

2.3.2.3 Posicionamento e plano do paciente 3

Durante o planeamento do paciente 3, o canídeo foi posicionado em decúbito esternal, com a articulação escapulo-umeral em extensão (Figura 10). O feixe de radiação tinha, pois, uma posição cranial relativamente à lesão. A colimar o feixe, usou-se uma janela de chumbo de 15 cm x 15 cm e um *bolus* com 6 cm de espessura lateralmente. O colimador foi colocado nos 0 ° de angulação. Neste paciente foi possível retirar uma prega de pele do campo irradiado pela colocação de molas na face lateral do antebraço. Não foram colocados *bolus* de menor espessura sobre o campo de radiação.

Figura 9. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 2.



Figura 10. Posicionamento e plano de radioterapia do paciente 3.



2.3.3 Protocolos de radioterapia

No paciente 1, a radioterapia consistiu numa dose total de 30 Gy, dividida em 10 fracções de 3 Gy, 5 dias por semana, durante 2 semanas consecutivas, usando uma técnica de megavoltagem por electrões de 12 MeV.

Ao paciente 2 foi inicialmente prescrita uma dose total de 18 Gy, repartida em 2 fracções de 9 Gy, intervaladas por um período 7 dias. 318 dias após o início do tratamento, o mesmo paciente realizou uma nova fracção de radioterapia de 9 Gy. Aplicou-se sempre uma técnica de megavoltagem por electrões de 15 MeV.

Por último, o tratamento do paciente 3 consistiu numa dose total de 30 Gy, dividida em 3 fracções de 10 Gy, administrada uma vez por semana, durante 3 semanas consecutivas, segundo uma técnica de megavoltagem por electrões de 15 MeV.

2.3.4 Cuidados durante e após a radioterapia

Os cuidados durante e após a radioterapia limitaram-se à utilização de colar isabelino, se se observasse lambedura ou outro sinal de prurido no membro envolvido.

2.4 Terapia adjuvante

Além da cimentoplastia e dos protocolos de radioterapia acima descritos, foi ainda administrada terapia adjuvante em alguns dos pacientes.

Passada uma semana do final da radioterapia do paciente 2, iniciou-se a administração de Pamidronato (Pamidronato 3mg/ml Teva[®], Teva Itália s.r.l., Milano, Itália) na dose de 0,75 mg/kg EV uma vez por mês, por 3 meses consecutivos, a qual teve lugar no *Centro Oncologico Veterinario*.

De acordo com o previamente mencionado, no momento em que estabelecido um diagnóstico aos pacientes 2 e 3, foi-lhes ainda prescrito Firocoxib, na dose de 5 mg/kg SID PO, sendo essa terapêutica continuada pelo restante período de vida destes 2 pacientes.

2.5 Medição dos resultados

A medição dos resultados nos 3 pacientes incluídos neste estudo foi possibilitada pela avaliação clínica dos mesmos durante o diagnóstico, tratamento e período de seguimento. As consultas de seguimento dos pacientes compreenderam a realização de exame físico e estudos imagiológicos das lesões ósseas e do tórax por radiografias em 3 planos ou por TC. Quando possível, realizou-se TC completa do corpo. As consultas de seguimento foram realizadas: uma semana após a cimentoplastia; uma semana após fim das sessões de radioterapia; na terceira semana, entre o segundo e o terceiro mês e ao sexto mês após ter

sido terminado o tratamento multimodal; e ainda no momento em que era evidenciada recorrência da claudicação ou alteração do estado clínico dos cães pelos proprietários ou pelos médicos veterinários assistentes. A comunicação com os proprietários dos pacientes e com os médicos veterinários assistentes possibilitou um acompanhamento constante do estado clínico dos pacientes, entre consultas de seguimento.

O paciente 2, dado o período alongado entre a realização da radioterapia e da cimentoplastia, teve consultas de seguimento adicionais aquando da administração de pamidronato e ao quinto e ao oitavo mês após o fim da radioterapia.

2.5.1 Técnica, complicações e efeitos secundários do tratamento

Com o intuito de estudar a viabilidade da execução das técnicas descritas anteriormente, procedeu-se ao registo das dificuldades sentidas, sobretudo pelos cirurgiões na execução de ambas as técnicas de cimentoplastia. Avaliou-se o preenchimento das lesões por ambas as técnicas descritas de cimentoplastia, utilizando os estudos radiográficos e tomográficos das mesmas.

Os pacientes foram monitorizados para possíveis complicações ou efeitos secundários agudos durante e após o tratamento, que pudessem implicar um agravamento do seu estado clínico ou comprometer a sua qualidade de vida.

Os já referidos estudos imagiológicos efectuados imediatamente após a cimentoplastia permitiram determinar se ocorreu fractura patológica em consequência da intervenção ou extravasamento de cimento ósseo. Além da monitorização dos pacientes durante a cimentoplastia, foi avaliada a temperatura rectal, as frequências cardíaca e respiratória, o pulso arterial, o tempo de repleção capilar e a coloração das mucosas, nas 24 horas subsequentes. Adicionalmente, os pacientes foram submetidos a um exame neurológico, após a sua recuperação da anestesia. A realização de exame físico durante as consultas de seguimento permitiu a monitorização do estado clínico dos pacientes e a avaliação clínica do membro afectado e da ferida cirúrgica.

A realização de exame físico pormenorizado, antes de cada sessão de radioterapia e nas consultas de seguimento permitiram detectar o aparecimento de efeitos secundários de carácter agudo induzidos pela radiação.

Os pacientes 2 e 3 foram igualmente monitorizados para possíveis complicações ou efeitos secundários à administração de outra terapia adjuvante, já mencionada.

2.5.2 Alívio da dor

De modo a estudar o alívio da dor proporcionado pelo tratamento multimodal em cada um dos casos clínicos, foi avaliado (sempre pelo mesmo clínico) o grau de claudicação do membro contendo a lesão em diferentes momentos: (1) imediatamente antes do início do tratamento; (2) imediatamente após execução da cimentoplastia e nos dias seguintes (variável conforme o estado clínico dos pacientes e a disponibilidade do proprietário); (3) antes de cada fracção de radioterapia; (4) aquando das consultas de seguimento. Nos pacientes 1 e 2, a claudicação era classificada quanto à sua gravidade, segundo a seguinte escala: sem claudicação, ou seja marcha normal; grau I, alteração ligeira da marcha; grau II, claudicação evidente mas o membro suporta o peso; grau III, claudicação evidente, em que o membro nem sempre suporta o peso; grau IV, claudicação evidente, em que o membro nunca suporta o peso. Contudo, no paciente 3 não foi possível classificar a claudicação como anteriormente descrito, dado já ter sido previamente submetido a amputação do membro pélvico direito. Deste modo, era aferido se o membro contendo a lesão suportava o peso do corpo durante a marcha, sem que o paciente demonstrasse sinais de dor ou, contrariamente, se o paciente não era capaz de suportar o peso do seu corpo sobre o membro envolvido.

A resposta ao tratamento foi definida como diminuição do grau de gravidade da claudicação manifestada pelos pacientes e classificada como completa quando foi verificada diminuição do grau de claudicação do animal para grau 0 (no caso do paciente 3, se passava a não exprimir sinais de dor durante a marcha, particularmente quando o membro contendo a lesão suportava o peso do corpo). Nos casos em que o paciente continuou a claudicar, mas evidenciando um grau de claudicação menor, a resposta ao tratamento foi classificada como parcial. Os pacientes em que não foi notada melhoria da claudicação ou que o seu estado clínico piorou devido ao tratamento foram classificados como sem resposta ao tratamento.

Para cada um dos canídeos foi ainda determinado: a) o período até ser observada resposta, definido como número de dias decorridos entre o primeiro dia de tratamento e o dia em que foi evidenciada diminuição do grau de claudicação; b) duração da resposta ao tratamento, a qual determinada pelo número de dias entrecorridos desde o dia em que foi observada resposta ao tratamento e o dia em que se notou recorrência ou agravamento da claudicação.

2.5.3 Controlo local das lesões

O controlo local das lesões proporcionado pelo tratamento nos canídeos foi aferido pela comparação dos estudos radiográficos e tomográficos realizados às mesmas durante o diagnóstico, imediatamente após o início do tratamento e durante o período de seguimento dos pacientes. Para o efeito, foram considerados: (1) a localização e dimensão das lesões; (2) extensão e padrão de lise óssea; (3) aparecimento de fractura óssea; (4) presença, padrão e extensão de reacção perióstica; (5) as características da zona de transição entre a lesão e o tecido ósseo normal adjacente; (6) presença, padrão e extensão de proliferação óssea endóstica e presença de focos de esclerose intramedulares. Considerou-se que as lesões permaneceram imagiologicamente estacionárias quando os respectivos achados eram sobreponíveis com aqueles anteriores, sugerindo controlo local das lesões, em sequência do tratamento. O período livre de recidiva local foi definido como o número de dias decorridos entre o início do tratamento e até ser observada evolução imagiológica das lesões.

2.5.4 Influência no decurso da doença

Com o intuito de averiguar a influência do tratamento em estudo no decurso da doença nos 3 canídeos, foram considerados o aparecimento de fractura patológica e de doença metastática, assim como o tempo de sobrevida.

O aparecimento de fractura patológica foi monitorado pelo seguimento dos animais nas consultas de seguimento e pela realização dos estudos imagiológicos de controlo já referidos.

O aparecimento de doença metastática foi monitorado através da realização de exame físico sistemático, de radiografias torácicas e do membro afectado sob 3 planos ou, em alternativa, TC completa ao corpo, no momento das consultas de seguimento. Considerou-se o período livre de metástases como o número de dias decorridos entre o início do tratamento e evidência clínica de metástases.

O tempo de sobrevida foi definido como o número de dias decorridos entre o primeiro dia de tratamento e a data da morte dos animais.

3. RESULTADOS

O período de seguimento foi variável entre os canídeos incluídos neste estudo. Os pacientes 1, 2 e 3 tiveram um período de seguimento de 224, 406 e 72 dias, respectivamente.

3.1 Técnica, complicações e efeitos secundários do tratamento multimodal

3.1.1 Cimentoplastia

A execução de ambas as técnicas de cimentoplastia descritas foi simples e bem-sucedida, não sendo registados quaisquer problemas por parte dos cirurgiões que inviabilizassem a sua aplicação. A anestesia e a recuperação anestésica revelaram-se normais nos 3 pacientes.

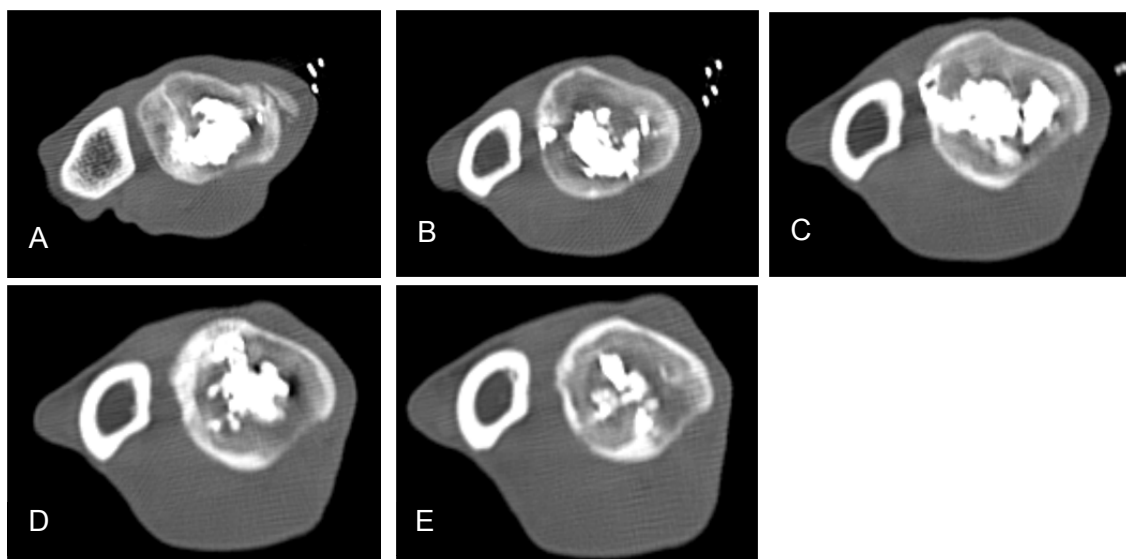
A TC foi utilizada eficazmente como guia da cimentoplastia percutânea das lesões ósseas, ao ter permitido uma boa avaliação da integridade, localização, extensão e topografia anatómica das lesões, assim como uma boa visualização da agulha de biópsia durante o procedimento nos pacientes 1 e 2. Deste modo, foi possível monitorizar eficazmente a introdução e o posicionamento da agulha de biópsia durante as cimentoplastias percutâneas realizadas. Contudo, não foi possível controlar em tempo real o preenchimento das lesões. A cimentoplastia percutânea teve a duração de 55 minutos e 50 minutos, respectivamente no paciente 1 e no paciente 2.

Por sua vez, o acesso cirúrgico utilizado na cimentoplastia após curetagem da lesão do paciente 3 revelou-se normal, para uma lesão com tal localização. A cimentoplastia por essa técnica teve a duração de 80 minutos.

A injeção manual do cimento ósseo implicou a aplicação de demasiado esforço sobre o êmbolo da seringa onde estava contido em todos os pacientes, especialmente na última fase do preenchimento.

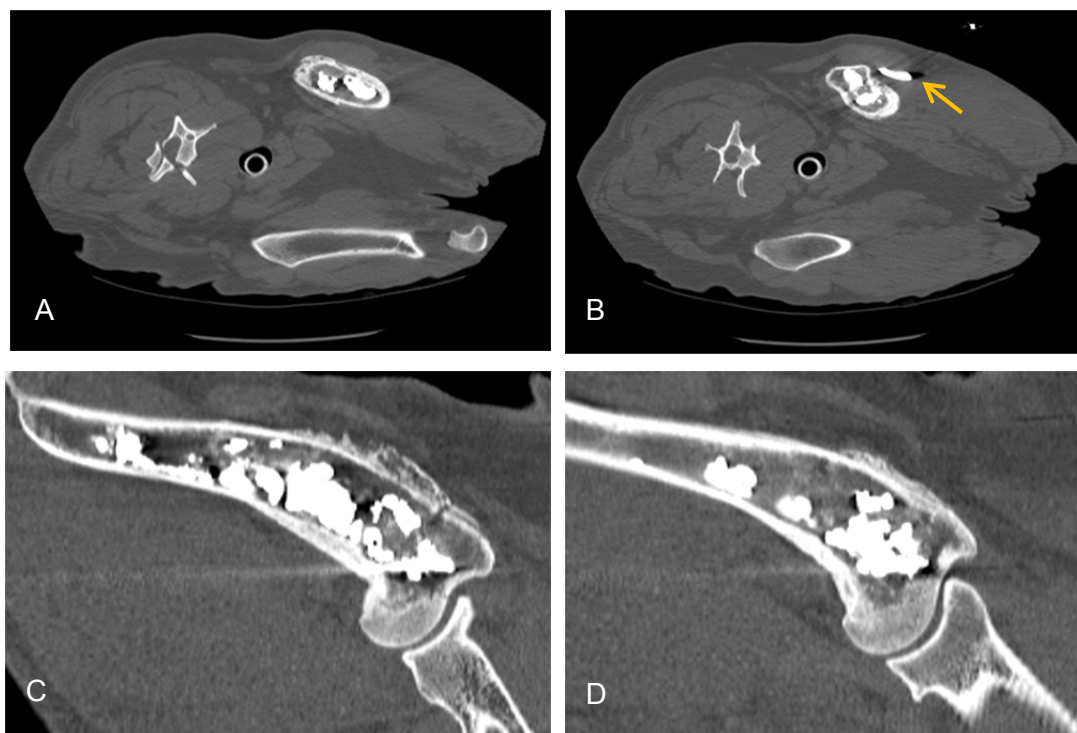
Em todos os canídeos usou-se um volume de 20 ml de cimento ósseo no preenchimento das lesões. Os estudos imagiológicos das lesões realizados imediatamente após a cimentoplastia sugerem uma boa qualidade do preenchimento das mesmas e da interdigitação do cimento na cortical óssea (Figura 11, Figura 12 e Figura 13).

Figura 11. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 1 imediatamente após a cimentoplastia.



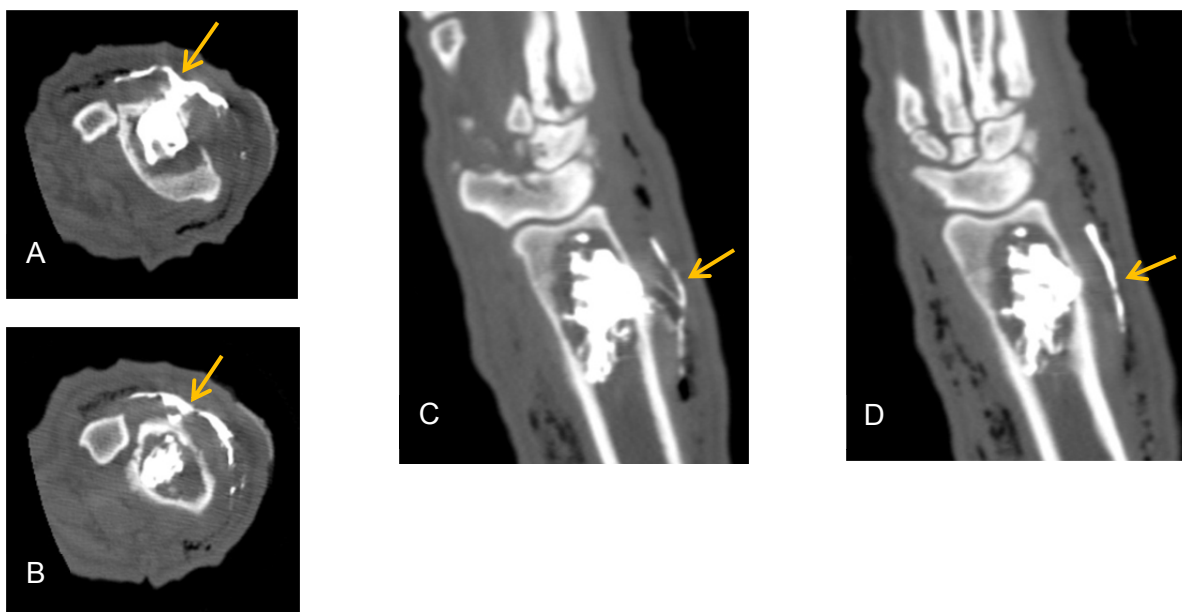
A, B, C, D e E constituem diferentes secções imagiológicas no plano transversal.

Figura 12. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 2 imediatamente após a cimentoplastia.



A e B) constituem secções imagiológicas no plano transversal (em B é evidenciado o extravasamento de cimento ósseo nos tecidos moles envolventes da lesão, assinalado pela seta). C e D) constituem secções imagiológicas no plano sagital.

Figura 13. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 3 imediatamente após a cimentoplastia.



A e B) constituem secções imagiológicas no plano transverso. C e D) constituem secções imagiológicas no plano frontal. É notório o extravasamento de cimento ósseo nos tecidos moles envolventes da lesão (setas).

3.1.1.1 Complicações e efeitos secundários relativos à cimentoplastia

Os estudos imagiológicos pós-cimentoplastia da lesão do paciente 1 (Figura 14) revelaram ocorrência de ligeiro extravasamento linear de cimento ósseo através do orifício de passagem da agulha de biópsia para os tecidos moles envolventes da lesão. A projecção crânio-caudal do estudo radiográfico realizado neste paciente imediatamente após a cimentoplastia sugere o extravasamento de cimento ósseo para os tecidos moles laterais ao terço distal da lesão. Adicionalmente, embora o paciente 1 já apresentasse marcha normal imediatamente após a recuperação da anestesia, foi evidenciado um aumento subjectivo da claudicação 24 horas mais tarde. A claudicação foi classificada como sendo de grau I e não estava associada a infecção da ferida cirúrgica, inflamação, edema do membro, nem a fractura patológica. A claudicação teve carácter meramente transitório, já que desapareceu no dia seguinte ao seu aparecimento.

Os estudos imagiológicos realizados à lesão do paciente 2 imediatamente após a cimentoplastia (Figura 12 e Figura 15) demonstraram o extravasamento de cimento ósseo no aspecto latero-posterior do úmero proximal para os tecidos moles envolventes da lesão.

Foi igualmente verificado extravasamento de cimento ósseo para os tecidos moles laterais à lesão na TC realizada ao paciente 3, imediatamente após a cimentoplastia (Figura 13).

Em nenhum dos pacientes foi considerada pertinente a administração de AINEs ou corticosteróides sistémicos, nem tão pouco se procedeu à remoção cirúrgica do cimento extravasado no período sucessivo à cirurgia

Nenhum dos canídeos manifestava dor à manipulação do membro afectado ou claudicação em consequência do extravasamento de cimento ósseo. Não foram detectados achados imagiológicos compatíveis com fractura patológica directamente relacionada com a cimentoplastia, nem extravasamento de polimetilmetacrilato intra-articular, crepitação ou diminuição do ângulo de flexão da articulação justaposta às lesões. Ademais, o exame neurológico revelou-se normal nos 3 pacientes.

A monitorização dos pacientes durante a cimentoplastia e no período pós-cirúrgico revelaram-se normais, não tendo sido evidenciados dispneia, hipotensão ou hipocapnia e sugerindo, consequentemente, a ausência de tromboembolismo clinicamente relevante de polimetilmetacrilato. Concordantemente, os estudos imagiológicos torácicos realizados posteriormente sugeriram ausência de tromboembolismo pulmonar. Adicionalmente, a anatomia e a forma dos vasos nos estudos imagiológicos realizados às lesões imediatamente após as cimentoplastias revelaram-se normais e não foi notado edema do membro após a intervenção. Por fim, não foram notados períodos de hipertermia nem de febre pós-cirurgicamente, nem sinais de infecção da ferida cirúrgica ou inflamação durante o período de seguimento dos pacientes.

3.1.2 Técnica de radioterapia

Não foram sentidos problemas técnicos dignos de registo em qualquer dos pacientes, durante a preparação e posicionamento dos mesmos, elaboração do plano de radioterapia ou administração de cada uma das fracções de radiação. Por outro lado, as anestésias e as diversas fracções de radioterapia foram bem toleradas por todos os pacientes como era expectável. Durante cada fracção de radioterapia, a anestesia teve a duração de 15 a 20 minutos e os pacientes não necessitaram de internamento durante o período de tratamento.

3.1.2.1 Complicações e efeitos secundários relativos à radioterapia

Os pacientes 1 e 3 desenvolveram alopecia e dermatite local como efeito secundário agudo da radioterapia, respectivamente 7 e 10 dias após o fim das sessões, a qual foi causa de algum desconforto nestes canídeos. A dermatite local foi tratada com prednisolona (Vet Solone®, Bayer, Milão, Itália) na dose de 0,5 mg/kg SID, PO, durante 15 dias (com diminuição progressiva da dose nos 7 dias subsequentes) e Amoxicilina e Ácido Clavulânico

(Synulox[®], Pfizer Italia S.r.l., Roma-Latina, Italia) na dose de 12,5mg/kg BID, PO, durante 3 semanas. Era notória a resolução completa da dermatite local ao fim de 2 e 3 semanas, respectivamente nos pacientes 1 e 3.

No paciente 2, foram também observadas alopecia e dermatite local em consequência da radiação, duas semanas após o final da radioterapia. No entanto, a dermatite local foi considerada como leve, pelo que não implicou a administração de qualquer terapia e encontrava-se resolvida ao fim de uma semana após o seu aparecimento.

3.1.3 Terapia adjuvante

Não foram evidenciadas quaisquer complicações ou efeitos secundários de carácter agudo em consequência da terapêutica adjuvante administrada nos pacientes 2 e 3.

3.2 Alívio da dor

Todos os pacientes manifestavam diferentes graus de claudicação e dor à manipulação do membro envolvido antes de iniciarem o tratamento multimodal em estudo. A avaliação subjectiva do grau de claudicação em cada um dos pacientes permitiu concluir que todos tiveram alívio da dor no membro afectado, com consequente diminuição do grau de claudicação.

O paciente 1 apresentava claudicação de grau III no membro envolvido imediatamente antes da cimentoplastia, a qual não era evidenciada logo após a recuperação anestésica do canídeo (marcha normal). No entanto, e como foi já referido, o paciente sofreu agravamento transitório da claudicação, que se manifestou durante aproximadamente 24 horas. Por esta razão, considerou-se que o período até ser notada resposta completa ao tratamento foi de 48 horas após a realização da cimentoplastia. O paciente 1 manteve-se sem claudicar nem evidenciar qualquer sinal de dor até ao fim do período de seguimento, isto é, 231 dias após ter sido observada resposta ao mesmo.

O paciente 2, que antes de iniciar o tratamento manifestava claudicação de grau IV, manifestou igualmente resposta completa ao tratamento. No entanto, o período até ser observada resposta foi de 15 dias, ao ter-se iniciado o tratamento pela realização das duas primeiras sessões de radioterapia. Antes e após a realização da cimentoplastia (234 dias após o início do tratamento) o paciente não demonstrou qualquer sinal de dor à manipulação do membro afectado nem claudicação. 317 dias após o início do tratamento verificou-se recorrência da claudicação, momento em que foi diagnosticada tenossinovite do músculo bíceps braquial, a qual foi tratada com infiltração articular de metilprednisolona (Solu-Medrol[®], Pfizer Italia S.r.l., Roma-Latina, Italia) e lidocaína (Lidocaina 2%, Pfizer Italia S.r.l., Roma-Latina, Italia) e adição de tramadol (Altadol, Formevet S.P.A., Milão, Itália) na dose de

3 mg/kg TID à terapêutica. O paciente recuperou totalmente, mas considerou-se que a duração da resposta ao tratamento foi de 302 dias, por esse motivo.

Ainda que o paciente 3 apresentasse ainda dificuldade em coordenar a marcha sobre os 3 membros, o membro contendo a lesão conseguia suportar o peso do corpo durante a marcha, logo após a cimentoplastia, sem ser observado qualquer sinal de dor pelo canídeo. Deste modo, inferiu-se que o paciente 3 manifestou resposta imediata e completa ao tratamento. Na última consulta de seguimento (72 dias após o início do tratamento) o animal continuava sem claudicar do membro contendo a lesão.

3.3 Controlo local das lesões

A comparação dos estudos imagiológicos seriados realizados às lesões dos pacientes permitiu avaliar a sua evolução e se o tratamento proporcionou algum grau de controlo local, durante o período de seguimento dos 3 canídeos.

Ao fim de 224 dias após o início do tratamento, não foi notada alteração considerável do aspecto radiológico da lesão manifestada pelo paciente 1 ao nível da metáfise proximal do úmero direito, nem evolução de nenhum dos parâmetros de avaliação considerados (Figura 14). Ao fim desse período, a lesão era ainda caracterizada imagiologicamente como focal, com um padrão de osteólise geográfica, associada a estreitamento da cortical óssea. A zona de transição entre lesão e tecido ósseo normal adjacente continuava bem distinta, eram ainda visíveis trabéculas ósseas no interior da cavidade quística, agora preenchida pelo cimento ósseo, sem serem observáveis reacções perióstica nem endóstica. Evidenciava-se uma possível diminuição do volume da lesão comparativamente aos exames radiológicos anteriores acompanhado por remodelação óssea, para um aspecto do órgão envolvido mais próximo daquele que seria o fisiológico. No entanto, tal pode constituir um artefacto resultante de uma subtil diferença no posicionamento da ulna relativamente ao feixe de radiação entre exames radiográficos. Os resultados dos estudos imagiológicos do quisto aneurismático ósseo diagnosticado no paciente 1 ao nível da metáfise proximal do úmero direito eram sobreponíveis aos anteriores, tendo sido considerado como radiologicamente estacionário, no fim do período de seguimento.

Figura 14. Estudos radiográficos realizados à lesão do paciente 1 durante o período de seguimento.

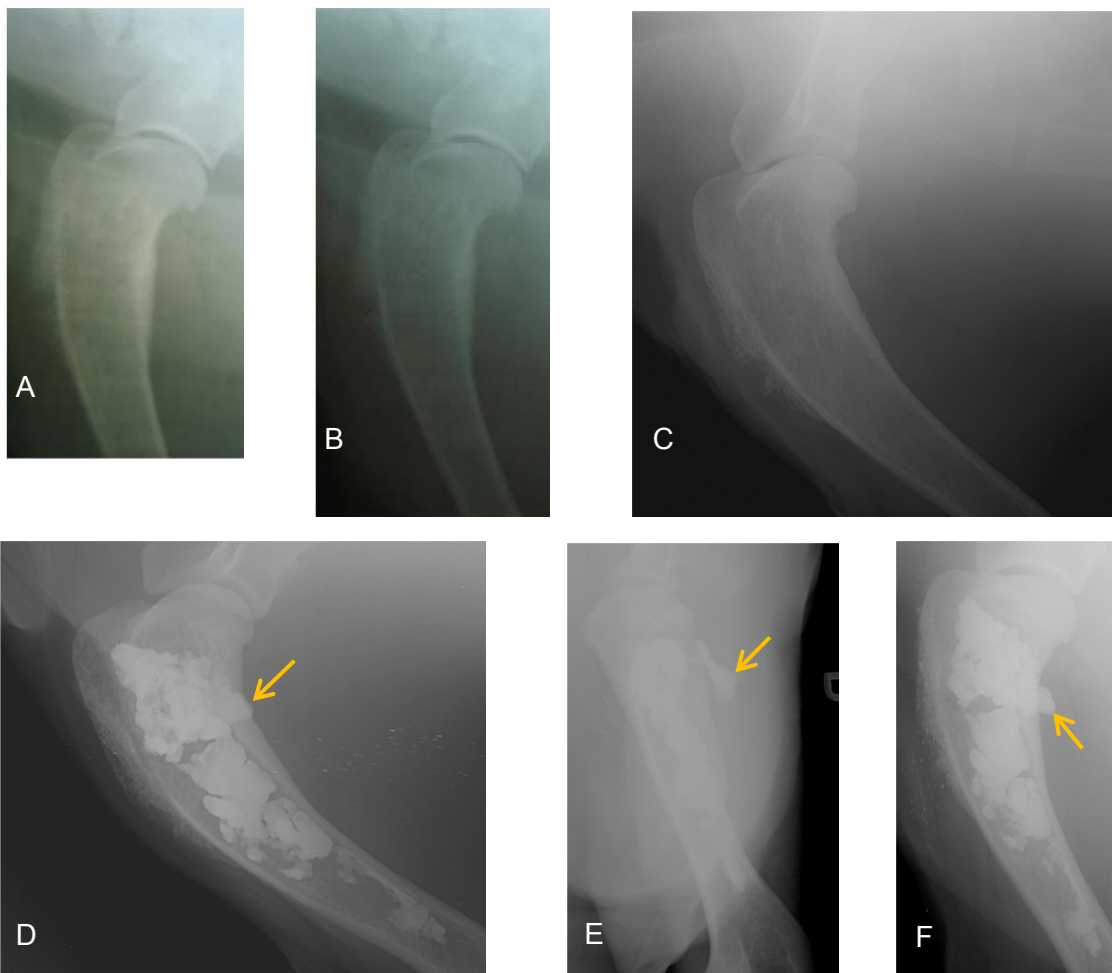


A) Estudo radiográfico imediatamente antes da cimentoplastia. B) Estudo radiográfico imediatamente após a cimentoplastia. C) Estudo radiográfico 2 meses após início do tratamento (as setas assinalam o extravasamento de cimento ósseo nos tecidos moles envolventes da lesão). D) Estudo radiográfico 7 meses após início do tratamento. * - projecção craniocaudal. § - projecção médio-lateral.

Os estudos imagiológicos da lesão do paciente 2 antes de iniciar o tratamento evidenciaram uma lesão osteolítica e osteoprodutiva na metáfise proximal do úmero direito, caracterizada por um padrão de osteólise permeativo, estreitamento da cortical lateral, zona de transição indistinta e reacção perióstica em palissada e reacção endóstica na porção anterior do úmero, que se estendiam desde a cabeça umeral até ao terço médio da diáfise umeral (Figura 15). A lesão permaneceu imagiologicamente estacionária até ao estudo radiográfico realizado ao dia 40, aquando do início da primeira sessão de radioterapia. Contudo, 79 dias após o início do tratamento era já evidenciava reacção perióstica com padrão amorfo, sugerindo progressão inicial da lesão, considerando-se este como o período livre de recidiva local neste paciente. No entanto, tal facto poderá relacionar-se com a menor qualidade dos estudos radiográficos anteriores, apenas possibilitando uma comparação subjectiva dos exames imagiológicos. A TC realizada 232 dias após o início do tratamento (e 3 dias antes da cimentoplastia) revelou que, comparativamente aos exames imagiológicos anteriores, a lesão compreendia maioritariamente a região do tubérculo maior, onde se evidencia uma linha ténue de fractura patológica, delimitando a cabeça umeral do grande tubérculo, embora a cabeça umeral se revelasse íntegra (Figura 16). Tal estudo sugeriu a progressão do osteossarcoma, razão pela qual se optou pela realização da cimentoplastia e de uma nova sessão de radioterapia. O resultado do estudo radiográfico efectuado 286 dias após o início do tratamento (isto é, 52 dias após realização da cimentoplastia) era sobreponível ao anterior, sugerindo que a lesão permanecia imagiologicamente estacionária. Posteriormente, e como já foi referido, o paciente desenvolveu fractura patológica ao nível da lesão ao 396º dia de seguimento, pelo que se procedeu à amputação do membro envolvido. No intervalo entre o último estudo radiográfico de controlo mencionado e o aparecimento de fractura patológica não foram realizados quaisquer exames imagiológicos que permitissem seguir a evolução da lesão.

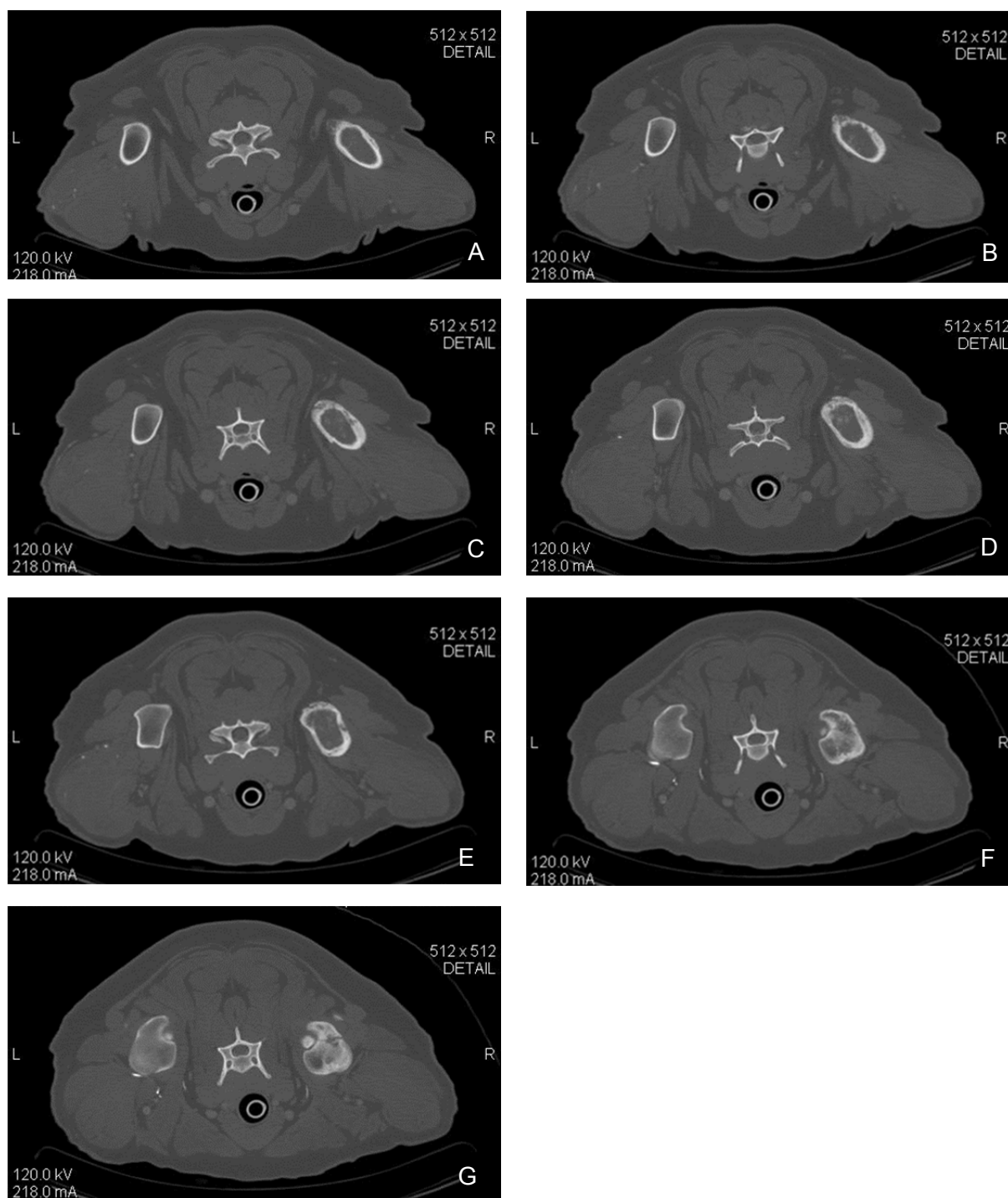
Antes de ser iniciado o tratamento multimodal, a lesão óssea do paciente 3 caracterizava-se imagiologicamente como uma lesão osteolítica focal ao nível da metáfise e diáfise distais do rádio esquerdo, com padrão de osteólise geográfica e comprometimento da cortical óssea lateral, acompanhada quer de reacção perióstica muito discreta, quer de reacção endóstica (Figura 17). Não era observada tumefacção dos tecidos moles envolventes. Ao 72º dia de seguimento, não era ainda evidenciada alteração considerável da dimensão e do aspecto radiológico da lesão, nem progressão de nenhum dos parâmetros de avaliação apreciados (estudo esse que não foi possível documentar). A comparação dos estudos imagiológicos seriados da lesão permitiu considerar o tumor de células gigantes como imagiologicamente estacionário até ao fim do período de seguimento.

Figura 15. Estudos radiográficos realizados à lesão do paciente 2 durante o período de seguimento.



A) Estudo radiográfico pré tratamento (projecção médio-lateral). B) Estudo radiográfico 40 dias após início do tratamento (projecção médio-lateral). C) Estudo radiográfico 79 dias após início do tratamento (projecção médio-lateral). D) Estudo radiográfico 254 dias após início do tratamento, imediatamente após cimentoplastia (projecção médio-lateral). E) Estudo radiográfico 254 dias após início do tratamento (projecção crânio-caudal). F) Estudo radiográfico 286 dias após início do tratamento (projecção médio-lateral). É evidente o extravasamento de cimento ósseo para os tecidos moles adjacentes à lesão (setas).

Figura 16. Estudo de TC sem contraste realizado à lesão do paciente 2, 232 dias após início tratamento.



A, B, C, D, F e G constituem diferentes secções imagiológicas, no plano transversal.

Figura 17. Estudos imagiológicos pré-tratamento realizados à lesão do paciente 3.



A) Estudo de TC sem contraste (plano frontal). B) Estudo radiográfico na projecção crânio-caudal. C) Estudo radiográfico, na projecção médio-lateral.

3.4 Influência no decurso da doença

De todos os animais envolvidos no estudo, apenas o paciente 2 sofreu fractura patológica ao nível da lesão 396 dias após ter iniciado o tratamento (ou seja, 172 dias após a realização da cimentoplastia e 78 dias depois da terceira fracção de radioterapia), como anteriormente referido, razão pela qual se optou pela amputação do respectivo membro. Contudo, ao fim de 8 dias, o canídeo desenvolveu insuficiência renal como complicação da cirurgia, a qual desencadeou a sua morte 2 dias mais tarde, isto é, 406 dias após o início do tratamento (correspondente ao tempo de sobrevivida do paciente). De facto, a TC de controlo ao 232º dia após ter sido iniciado o tratamento evidenciava já linha tênue de fractura patológica ao nível da lesão, já mencionada. No mesmo canídeo, não foram diagnosticadas metástases a nível pulmonar, ósseo, dos linfonodos regionais ou dos tecidos moles, inclusive na TC completa do corpo realizada antes da amputação do membro (a qual não foi possível documentar no presente documento). No entanto, não foi autorizada a realização de necropsia e exame histopatológico da lesão.

O período de seguimento não permitiu determinar o tempo de sobrevida dos pacientes 1 e 3, na medida em que ainda se encontravam vivos quando este terminou. No entanto, e como já previamente referido, o período de seguimento do paciente 1 e 3 compreendeu 233 e 72 dias, respectivamente. Ao fim desse período, em nenhum dos canídeos foi diagnosticada doença metastática e ambos se apresentavam em bom estado clínico geral.

4. DISCUSSÃO

4.1 Cimentoplastia

4.1.1 Cimentoplastia percutânea guiada por TC

4.1.1.1 Aplicação da TC como guia do procedimento

A vantagem da utilização da TC como guia da cimentoplastia percutânea deveu-se ao facto da mesma ter permitido uma boa avaliação da topografia anatómica e uma eficaz monitorização da inserção e do posicionamento da agulha de biópsia no interior das lesões, resultando na ausência de complicações com consequências graves no estado clínico dos pacientes 1 e 2. Tal está de acordo com o anteriormente referido por diversos autores sobre as vantagens da TC como guia de procedimentos semelhantes, comparativamente a outros meios de diagnóstico como a fluoroscopia ou a ultrasonografia (Gangi et al., 1996; Vignoli et al., 2004; Gangi et al., 2006; Schwarz & Puchalski, 2011).

A principal limitação da TC como guia do procedimento residiu na incapacidade de monitorizar a injeção do cimento ósseo em tempo real, o que pode justificar o extravasamento de cimento ósseo nestes canídeos, como será discutido. Nesse sentido, a fluoroscopia teria possibilitado a monitorização em tempo real da injeção e da distribuição do cimento ósseo na lesão, determinando o preenchimento óptimo da lesão e permitindo a detecção precoce de potenciais extravasamentos e a suspensão ou interrupção do procedimento em tais situações (Mathis et al., 2001; Barbero et al., 2008; Katsanos et al., 2010).

Ainda assim, a cimentoplastia percutânea guiada por TC, aplicada nas lesões osteolíticas apendiculares dos pacientes 1 e 2, constituiu uma técnica minimamente invasiva, fiável, simples e segura, à semelhança do que foi descrito por Hierholzer et al. (2003) e Masala et al. (2011), em Medicina Humana.

4.1.1.2 Calibre da agulha de biópsia

A selecção do calibre da agulha de biópsia depende do local, da integridade da cortical óssea e da dimensão das lesões, assim como do trajecto de passagem da agulha (Vignoli et al., 2004). O trajecto da agulha deve considerar o acesso mais curto e mais seguro à lesão (Gangi & Buy, 2010). No presente estudo, tal foi tomado em consideração aquando da realização da cimentoplastia, embora tenha sido preferido o trajecto de passagem, originado aquando da biópsia óssea.

Não há consenso nos estudos disponíveis em Medicina Humana, no que respeita o calibre das agulhas de biópsia utilizadas em cimentoplastias percutâneas ao nível do esqueleto apendicular. Anselmetti et al. (2008) descreveu o uso de agulhas de calibre entre 8 e 15 G, embora a maioria dos estudos refiram o uso de agulhas com calibre entre 11 e 13 G (Kelekis et al., 2005; Basile et al., 2008; Munk et al., 2009; Masala et al., 2011; Sun et al., 2011).

No que refere a Medicina Veterinária, Böttcher et al. (2009) utilizou agulhas de biópsia de calibre entre 8 e 11 G em cimentoplastias percutâneas de lesões osteolíticas no rádio distal de canídeos. No entanto, nos pacientes 1 e 2 foram utilizadas agulhas de biópsia de 13 G pois, de acordo com a experiência do cirurgião, o menor calibre da agulha permitiu diminuir o risco de complicações da técnica cirúrgica, como hemorragia, lesão de feixes nervosos e fractura da cortical óssea.

4.1.1.3 Cimento ósseo utilizado

Segundo as especificações do fabricante, o cimento ósseo utilizado nos pacientes 1 e 2 era indicado na realização de cimentoplastias percutâneas e caracterizava-se por uma reacção de polimerização lenta (Anexo I). Este tipo de cimento permanece mais tempo sob a forma de pasta, solidificando mais tardiamente. Tal permite ao operador um período de injeção maior do que um de polimerização rápida, o que justifica a preferência do seu uso quando a TC é utilizada como guia em cimentoplastias, procedimento geralmente mais demorado que aquele guiado por fluoroscopia (Mathis, 2003). Em teoria, cimentos de baixa viscosidade permitem ainda uma melhor interdigitação no osso trabecular (Bohner, Gasser, Baroud & Heini, 2003; Baroud et al., 2006; Lewis, 2011).

No entanto, a utilização de um cimento de polimerização lenta poderá ter contribuído para a ocorrência dos extravasamentos evidenciados, como será discutido, ainda que as indicações do fabricante relativamente aos períodos de mistura, repouso, injeção e solidificação do cimento ósseo tenham sido respeitadas, e que tenha sido considerada a variação da duração destes períodos face à temperatura da sala de TC. Este tipo de cimento apresenta baixa viscosidade durante um período mais longo, implicando maior risco de extravasamento do que um de polimerização rápida e sendo considerado menos seguro (Bohner et al., 2003; Boger, Wheeler, Schenk & Heini, 2009; Habib, Serhan, Marchek & Baroud, 2010; Nieuwenhuijse, Van Erkel & Dijkstra, 2011).

Ainda de acordo com as especificações do produto, o cimento ósseo utilizado caracterizava-se por baixa temperatura de polimerização, o que diminui o risco de lesão de tecidos adjacentes à lesão e de dor transitória pós-cirúrgica (Mathis, 2003; Katsanos et al., 2010). Contudo, estão aconselhados cimentos com elevada temperatura de polimerização no tratamento de lesões neoplásicas, de modo a maximizar a necrose das células neoplásicas (Nussbaum et al., 2004).

Por outro lado, não foram adicionados radiopacificadores à preparação de cimento utilizado, seguindo as indicações do fabricante (Anexo I). De facto, a formulação comercial dos cimentos ósseos à base de PMMA mais recentes apresentam originalmente radiopacidade aumentada (Katsanos et al., 2010), aspecto esse importante pois a adição de radiopacificadores, como o sulfato de bário, poderia não só alterar a reacção de polimerização do cimento, como as suas propriedades químicas e mecânicas (Nussbaum et al., 2004; Gangi et al., 2006).

4.1.1.4 Dificuldade da injeção do cimento ósseo

A dificuldade da injeção do cimento ósseo foi o principal problema sentido na execução da cimentoplastia percutânea nos pacientes 1 e 2. Este é um aspecto fundamental da técnica, já que o cimento deve ser injectado num período definido, após o qual solidifica (Gangi et al., 1996; Gangi et al., 2006; Lewis, 2011).

O problema na injeção do cimento ósseo deveu-se provavelmente ao uso de seringas de 20 ml para o preenchimento das lesões. Segundo Al-Assir et al. (2000) e Bohner et al. (2003), a pressão exercida sobre o cimento é inversamente proporcional ao corte transversal da seringa utilizada, pelo que utilizando seringas de menor volume (isto é, de menor corte transversal) seria reduzida a força exercida pelo operador durante a injeção do cimento. Assim sendo, acredita-se que a utilização de seringas de 1 a 3 ml proposta por diversos autores (Jensen et al., 1997; Deramond et al., 1998; Layton et al., 2007; Böttcher et al., 2009; Kim, Kang, Kim, Lin & Kim, 2011) ou a utilização de manípulos ou seringas especiais que requeiram menor esforço por parte do operador durante a injeção do cimento (Al-Assir et al., 2000; Anselmetti et al., 2008) teriam facilitado o preenchimento fluido da lesão, favorecendo a interdigitação do cimento na arquitectura óssea (Bohner et al., 2003; Harty, Brennan, Eustace & O'Byrne, 2003; Lewis, 2011).

A dificuldade na injeção do cimento ósseo pode também ter resultado da excessiva viscosidade do cimento no momento em que foi injectado (Caudana et al., 2008). Porém, foi utilizado um cimento de polimerização lenta e foram respeitados os períodos de mistura, repouso e de injeção (especificados pelo fabricante), como previamente referido. Para além disso, o cimento foi injectado no momento em que apresentava a viscosidade descrita como a correcta para a sua aplicação, isto é semelhante à da consistência de pasta dentífrica (Benyamin & Vallejo, 2005; Tancioni, et al., 2011; Nieuwenhuijse et al., 2011). Como já mencionado, não foi adicionado sulfato de bário ao PMMA, pelo que se exclui a utilização de um cimento de viscosidade acrescida e de solidificação mais rápida, em consequência da concentração em excesso de sulfato de bário na mistura (Jensen et al., 1997).

4.1.1.5 Complicações da cimentoplastia percutânea

Os resultados obtidos no presente estudo estão em concordância com os obtidos no estudo de Mousavi et al. (2003), no qual foi demonstrado o extravasamento de cimento ósseo em corpos vertebrais na maioria dos pacientes submetidos a vertebroplastia percutânea. No que respeita a ausência de complicações de carácter agudo que comprometessem a qualidade de vida dos pacientes, foram alcançados resultados semelhantes aos de estudos anteriores sobre cimentoplastia percutânea no tratamento de lesões neoplásicas ósseas ao nível do esqueleto apendicular em Medicina Humana (Hierholzer et al., 2003; Anselmetti et al., 2008; Masala et al., 2011; Sun et al., 2011). A aplicação de terapia direccionada às complicações evidenciadas, estaria somente indicada se os extravasamentos fossem sintomáticos ou em caso de persistência da claudicação (Mathis, 2003; Laredo & Hamze, 2005; Barragán-Campos et al., 2006; Mukherjee & Lee, 2011).

Atendendo às directrizes e resultados referidos na literatura, as vantagens já mencionadas da TC como guia da cimentoplastia contribuiu provavelmente para uma maior segurança do procedimento e diminuição do risco de extravasamento de cimento intra-vascular e intra-articular, de tromboembolismo pelo PMMA, de disfunção neurológica, de hemorragia ou de fractura da cortical óssea (Mathis, 2003; Gangi et al., 2006; Barbero et al., 2008; Laredo & Hamze, 2005; Katsanos et al., 2010), além do facto de que a localização das lesões ao nível do esqueleto apendicular implica um menor risco de lesão de estruturas adjacentes, comparativamente ao esqueleto axial.

Nenhum dos pacientes em estudo desenvolveu infecção da ferida cirúrgica. Para tal acredita-se que tenham contribuído principalmente 3 factores: 1) assepsia na preparação dos pacientes e durante as intervenções (Katsanos et al., 2010); 2) a administração de antibioterapia preventivamente, oportuna por se tratar de um implante cirúrgico (neste caso, cimento ósseo) (Mathis, 2003; Gangi et al., 2006); 3) o confinamento e repouso dos pacientes nos primeiros dias após a intervenção (Böttcher et al., 2009).

A técnica de cimentoplastia percutânea foi segura no que se refere ao aparecimento de complicações nos pacientes 1 e 2. No entanto, considera-se importante a realização de estudos similares com uma maior amostra de pacientes, de modo a averiguar devidamente a segurança e a aplicabilidade da técnica proposta e comparar os resultados obtidos com os de outras técnicas cirúrgicas de conservação do membro em canídeos. Por outro lado, estudos como o de Anselmetti et al. (2008) ou de Masala et al. (2011) referiram incidências mínimas de extravasamento, pelo que se considera aconselhável a aplicação de aperfeiçoamentos da técnica em casos futuros com o intuito de reduzir o risco de extravasamento de cimento ósseo, prevenir complicações com consequências clínicas graves e, no caso de lesões neoplásicas, diminuir o risco de dispersão de células neoplásicas.

4.1.1.5.1. Extravasamento de cimento ósseo

As causas do aparecimento de extravasamento de cimento ósseo são variadas e podem ter estado relacionadas com diversos factores.

A realização de biópsia pré-cirúrgica das lesões poderá ter predisposto o extravasamento de cimento através da descontinuidade criada durante tal procedimento, além de ter potencialmente aumentado o risco de fractura (Laredo & Hamze, 2005; Böttcher et al., 2009). Porém, esta constitui uma hipótese pouco provável, na medida em que foram utilizadas agulhas do mesmo calibre em ambos os procedimentos e não ter sido detectada qualquer fractura da cortical óssea nos vários estudos imagiológicos realizados durante a cimentoplastia percutânea. Ainda assim, a realização de biópsia coaxial intra-cirúrgica constitui uma alternativa à biópsia óssea pré-cirúrgica com bons resultados e frequentemente descrita em Medicina Humana (Jensen et al., 1997; Minard, Vallée, Cormier & Chiras, 2001; Stallmeyer, Zoarski & Obuchowski, 2003; Peh & Gilula, 2005; Tseng, Lo, Chen, Lai & Yang, 2008).

Considerando que a técnica percutânea guiada por TC não possibilitou a monitorização em tempo real do preenchimento das lesões e que os estudos imagiológicos das lesões antes, durante e imediatamente após a cimentoplastia evidenciavam a cortical óssea das lesões intacta, a injeção de cimento ósseo em excesso não pode ser excluída como causa plausível para o seu extravasamento, a qual foi advertida por vários autores (Caudana et al., 2008; Katsanos et al., 2010; Mathis et al., 2001). Tal poderia aplicar-se, sobretudo, ao paciente 2, no qual foi observado o extravasamento de cimento ósseo no estudo de TC realizado durante a fase de preenchimento da lesão (Figura 6). A TC das lesões antes da cimentoplastia não foi utilizada para calcular o volume aproximado das mesmas e, consequentemente, o volume de cimento apropriado a injectar. Tal valor seria sempre subjectivo, pelo que o risco de extravasamento de cimento ósseo provavelmente não seria minorado.

A injeção intra-óssea de meio de contraste iodado previamente à injeção do cimento é defendida por muitos autores como um meio eficaz na prevenção de extravasamentos de cimento ósseo a partir da lesão (McGraw et al., 2002; Papagelopoulos, Mavrogenis, & Soucacos, 2007; Thang et al., 2008). Porém, não se procedeu à sua realização pois acredita-se que tal não se revelaria vantajoso, atendendo que o meio de contraste iodado e o cimento ósseo apresentam diferentes propriedades no que respeita a viscosidade, que não existe uma diferença significativa entre a incidência de complicações com e sem injeção intra-óssea de meio de contraste em estudos anteriores e que o meio de contraste iodado poderia prejudicar a posterior monitorização do procedimento cirúrgico através de TC, além das já enumeradas vantagens da TC como guia do procedimento (Jensen et al.,

1997; Deramond et al., 1998; Wong & Mathis, 2002; Hierholzer et al., 2003; Katsanos et al., 2010).

Independentemente do até então considerado, o extravasamento de cimento ósseo no paciente 3 (submetido à técnica de cimentoplastia após curetagem da lesão) requer uma explicação não relacionada com a técnica de cimentoplastia percutânea, mas que poderia também ter propiciado os extravasamentos verificados nos outros 2 canídeos. De facto, a lenta polimerização do cimento utilizado poderá ter contribuído para a ocorrência dos extravasamentos (Nussbaum et al., 2004; Boger et al., 2009; Habib et al., 2010; Nieuwenhuijse et al., 2011), independentemente se esteve ou não envolvido outro tipo de falhas técnicas. Não obstante, o ligeiro extravasamento linear de cimento ósseo evidenciado no paciente 1 parece coincidir com o trajecto de passagem da agulha de biópsia, sugerindo o arrastamento de cimento não solidificado desde a lesão, no momento em que a agulha foi removida. Tal incidente é frequente quando se utilizam cimentos de polimerização lenta e a agulha é extraída da lesão precocemente (Mathis, 2003). Já que o risco de extravasamento é inversamente proporcional à viscosidade do cimento, a injeção de cimento ósseo poderia ser iniciada posteriormente, quando a sua viscosidade fosse maior (Bohner et al., 2003; Boger et al., 2009; Habib et al., 2010) ou, em alternativa, ter sido aumentado o rácio pó-líquido do cimento (Bohner et al., 2003). Contudo, além de ser prejudicada a interdigitação do cimento na estrutura óssea, ambas as hipóteses implicariam provavelmente um esforço de injeção acrescido por parte do operador, um desperdício do calor libertado durante a reacção exotérmica de polimerização do cimento ósseo e, no segundo caso, alteração das propriedades do cimento (Bohner et al., 2003; Nussbaum et al., 2004; Baroud et al., 2006). Seguindo a mesma lógica, mas sem influenciar a viscosidade do cimento, poderia proceder-se à remoção da agulha de biópsia numa fase de polimerização do PMMA mais avançada (Caudana et al., 2008; Böttcher et al., 2009; Mukherjee & Lee, 2011) ou à injeção do cimento a baixa velocidade, usando seringas de menor volume (Bohner et al., 2003).

Segundo Hide & Gangi (2004) e Katsanos et al. (2010), a conformação do extravasamento no paciente 1 é ainda compatível com a evacuação de cimento contido no espaço morto da agulha de biópsia, nas situações em que o mandril não é reintroduzido antes da solidificação do cimento e extracção da agulha de biópsia. Vários autores alertaram para a importância desse passo na realização de vertebroplastias percutâneas (Jensen et al., 1997; Deramond et al., 1998; Peh & Gilula, 2005; Caudana et al., 2008; Mukherjee & Lee, 2011). Ainda que esta possa não ter sido a causa do extravasamento de cimento neste canídeo, a extracção da agulha de biópsia em conjunto com a seringa de injeção constitui, pois, uma falha da técnica percutânea proposta.

4.1.1.5.2. Dor localizada transitória pós-cirúrgica

A cimentoplastia pode ser sucedida por um aumento idiopático da dor local, geralmente proporcional ao volume de cimento injectado, associada ou não a extravasamento de cimento ósseo (Mathis, 2003; Barragán-Campos et al., 2006; Katsanos et al., 2010). Contudo, a literatura não é consensual no que respeita a etiologia subjacente ao seu aparecimento.

Conforme Barbero et al. (2008), o aumento de dor local transitório pós-cirúrgico sentido pelo paciente 1 pode ter resultado da presença de hematoma no local intervencionado, ainda que tal não tenha sido observado na TC da lesão após a cirurgia. Adicionalmente, o aumento da pressão no espaço intertrabecular durante a injeção do cimento ósseo e a reacção exotérmica de polimerização do mesmo, com consequente isquémia local, não podem ser excluídos como etiologias possíveis (Mathis, 2003; Katsanos et al., 2010). No entanto, os estudos consultados descrevendo a realização de curetagem das lesões seguida por cimentoplastia não referiram curiosamente dor localizada transitória pós-cirúrgica como complicação do procedimento (Wada et al., 2002; De Camargo et al., 2005; Fraquet et al., 2009). A utilização de martelo cirúrgico para a introdução da agulha de biópsia, proposto por Böttcher et al. (2009) como causa da dor pós-cimentoplastia evidenciada em 2 canídeos no seu estudo, foi excluída no paciente 1, pois a inserção da agulha foi efectuada manualmente sem recorrer ao martelo cirúrgico, em consequência dos resultados obtidos nesse estudo e do risco aumentado de fractura da cortical óssea que tal implicaria.

Na maioria dos casos, a dor localizada transitória pós-cirúrgica resolve-se espontaneamente até 24 horas após o seu aparecimento. No entanto, pode justificar-se a administração de terapêutica analgésica em alguns casos (Laredo & Hamze, 2005; Katsanos et al., 2010). De acordo com os resultados conseguidos no presente estudo e com os descritos na literatura, a possibilidade do aparecimento de dor localizada transitória após a cimentoplastia não parece, pois, constituir uma contra-indicação à sua realização.

4.1.2 Técnica de cimentoplastia após curetagem

A fractura da cortical óssea ao nível da lesão verificada no paciente 3, no momento do diagnóstico, implicaria um risco aumentado de extravasamento de cimento ósseo se se tivesse optado pela técnica percutânea (Baroud et al., 2006). A técnica de cimentoplastia após curetagem da lesão neste paciente constituiu, pois, uma alternativa eficaz à técnica percutânea. Contudo, os resultados obtidos sugerem que a curetagem seguida de cimentoplastia implique maior trauma incisional, comportando teoricamente maior risco de complicações da cicatrização e maior dor pós-cirúrgica (Lansdowne, Mehler & Bouré, 2012) (os quais não foram investigados no presente estudo), e que a mesma constitua um

procedimento de maior duração, atendendo que todas as cimentoplastias referidas no presente estudo foram realizadas pela mesma equipa de cirurgiões.

Ainda que a abertura de uma janela óssea ampla seja preferida por diversos autores, de modo a assegurar a remoção completa de todo o tumor visível (Wada et al., 2002; Errani, et al., 2010), optou-se pela abertura de uma janela óssea da dimensão de 2 cm x 1,5 cm na lesão do paciente 3. Tal teve como objectivo salvar o máximo de cortical óssea possível. De modo semelhante, Sarierler et al. (2004) optaram pela abertura de uma janela óssea de dimensão de apenas 2 cm x 2 cm.

Não foi aplicado qualquer adjuvante local, além do PMMA, durante o procedimento efectuado ao paciente 3, na medida em que as indicações para a sua utilização e a sua influência no aparecimento de complicações e recidivas não estão ainda bem definidas (Wada et al., 2002; Malek et al., 2006; Kivioja et al., 2008; Errani, et al., 2010; Ruggieri et al., 2010), apesar dos resultados conseguidos por Balke et al. (2008), favoráveis à sua aplicação.

A cimentoplastia pela técnica de curetagem seguida do preenchimento da lesão por cimento ósseo foi bem tolerada pelo paciente 3. A única complicação registada consistiu no já mencionado extravasamento assintomático de cimento ósseo para os tecidos moles envolventes à lesão, o qual não tem sido referido em estudos anteriores envolvendo esta técnica (Wada et al., 2002; Sarierler et al., 2004; De Camargo et al., 2005; Fraquet et al., 2009). Tal como nos pacientes 1 e 2, não se considerou útil a administração de tratamento direccionado ao extravasamento evidenciado.

A realização de estudos idênticos com inclusão de um maior número de pacientes é essencial para avaliar devidamente a segurança e a aplicabilidade da técnica proposta, à semelhança do já referido para a técnica percutânea guiada por TC.

4.1.2.1 Complicações da técnica de cimentoplastia após curetagem

A justificação mais plausível para o extravasamento de cimento ósseo no paciente 3 foi a incompleta solidificação do cimento ósseo no interior da lesão antes de se proceder à sutura da ferida cirúrgica e à remoção do canídeo da mesa de TC. De facto, diversos autores não só advertiram a importância da imobilização dos pacientes até ser verificada completa solidificação do cimento (controlado pela solidificação daquele contido na taça de mistura), como o repouso absoluto dos mesmos durante 1 a 6 horas após o procedimento (Gangi et al., 2006; Barbero et al., 2008; Mathis et al., 2001; Masala et al., 2011; Mukherjee & Lee, 2011).

Por outro lado, não foi evidenciado tromboembolismo, infecção da ferida cirúrgica, nem hematoma, em consequência da cimentoplastia realizada no paciente 3, provavelmente pelas mesmas razões já propostas relativamente à cimentoplastia percutânea.

A técnica descrita foi segura no tratamento da lesão osteolítica apendicular do paciente 3, o que está de acordo com o referido em estudos anteriores (Wada et al., 2002; De Camargo et al., 2005; Fraquet et al., 2009). Contudo, no futuro deve ser garantida a completa solidificação do cimento antes de se proceder à sutura da ferida cirúrgica.

4.1.3 Distribuição do cimento ósseo no interior das lesões

A utilização de um cimento de polimerização lenta pode ter contribuído para a obtenção os resultados conseguidos, já que cimentos de baixa viscosidade permitem teoricamente melhor preenchimento da lesão e melhor interdigitação no osso trabecular (Bohner et al., 2003; Baroud et al., 2006), o que se acredita ser importante no suporte mecânico da lesão, de acordo com Baroud et al. (2006) e Race et al. (2007).

Não foi calculada a percentagem de preenchimento da lesão pelo cimento ósseo, como efectuado por Böttcher et al. (2009) pois, ainda que se utilizasse a TC das lesões após o procedimento para esse efeito, os valores obtidos seriam sempre subjectivos.

4.2 Radioterapia

4.2.1 Planos e protocolos administrados

No presente estudo, a radioterapia foi administrada por uma técnica de megavoltagem por electrões, a qual foi descrita no tratamento de lesões osteolíticas no esqueleto apendicular com diagnóstico histopatológico ou presuntivo de osteossarcoma (Mueller et al., 2005). O protocolo de radioterapia administrado consistiu naquele considerado como o mais adequado para a lesão osteolítica diagnosticada, sua localização e estado clínico de cada paciente. Foi utilizado um único plano para a administração de cada fracção, tal como descrito por Mueller et al. (2005) e Knapp-Hoch et al. (2009).

A inclusão de uma margem de 3 cm além das áreas com envolvimento ósseo evidenciadas imagiologicamente no plano configurado para cada paciente foi consistente com estudos anteriores em Medicina Veterinária (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Walter et al., 2005; Mueller et al., 2005). O plano de radioterapia do paciente 3 envolvia a remoção de uma prega de pele do campo irradiado, de modo a evitar irradiação desnecessária de pele e linfaedema (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005; Knapp-Hoch et al., 2009).

Não foram administrados rádio-sensibilizantes aos pacientes, como tem sido descrito em diversos estudos, pois a sua eficácia no controlo local das lesões não foi ainda adequadamente investigada nem comprovada (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Farese et al., 2004; Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005) e pelo facto de os mesmos

possivelmente potenciarem não só o aparecimento de efeitos secundários (agudos e tardios) da radioterapia, como também a gravidade das reacções manifestadas (Harris et al., 1997; Boston et al., 2007; C. R. Bley, comunicação pessoal, 28 de Fevereiro de 2011).

Protocolos paliativos de radioterapia, semelhantes àquele inicialmente prescrito ao paciente 2, têm sido administrados no tratamento de osteossarcomas apendiculares em canídeos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Knapp-Hoch et al., 2009), como foi anteriormente referido (Tabela 1). A prescrição inicial de uma dose total de radiação baixa no paciente 2 revelou-se vantajosa, ao permitir a administração de uma fracção de radioterapia adicional, após ter sido observada progressão local da lesão (Green et al., 2002; Knapp-Hoch et al., 2009). Tal estaria também indicado se fosse evidenciada recorrência da claudicação (Mayer & Grier, 2006; Blackwood, 2008b; Knapp-Hoch et al., 2009).

Os protocolos administrados aos pacientes 1 e 3 basearam-se na literatura disponível em Medicina Humana (Malone et al., 1995; Feigenberg et al., 2001; Caudell et al., 2003; Ruka et al., 2010), atendendo que não estão descritos casos de quistos aneurismáticos ósseos e de tumores de células gigantes tratados com radioterapia, em Medicina Veterinária, de acordo com o conhecimento do autor.

Os protocolos e os planos de radioterapia aplicados foram seguros para os pacientes do presente estudo, ainda que tenha sido verificado o aparecimento de efeitos secundários agudos. É indispensável a realização de estudos similares num número maior de canídeos para que seja devidamente estudada a segurança e a eficácia das técnicas de radioterapia propostas, comparando os resultados obtidos com os de protocolos de radioterapia anteriores e com os de outras técnicas de conservação do membro em canídeos.

4.2.2 Efeitos secundários agudos da radiação ionizante

Os efeitos secundários agudos da radiação ionizante, evidenciados em todos os canídeos, tiveram expressão exclusivamente dermatológica ao nível do campo de radiação e foram facilmente tratados com a terapêutica administrada (nos casos em que tal se considerou pertinente), sem terem consequências negativas graves para o estado clínico dos pacientes. Nesse sentido, os resultados conseguidos são concordantes com aqueles conseguidos por estudos anteriores, envolvendo radioterapia no tratamento paliativo ou no tratamento com propósito curativo de osteossarcomas apendiculares e axiais em canídeos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005).

A dermatite local observada no paciente 1 foi provavelmente consequência do reduzido intervalo entre fracções (elevada dose por unidade de tempo) e da longa duração do protocolo administrado (Harris et al., 1997; Thrall, 1997; Farrelly & McEntee, 2003; Coomer et al., 2009). Concordantemente, Walter, et al. (2005) referiram uma incidência de efeitos

secundários agudos da radiação de 85%, aplicando protocolos semelhantes ao administrado no paciente 1, ainda que a dose total de radiação fosse substancialmente maior.

O paciente 3, e em menor grau de gravidade, o paciente 2 manifestaram reacções agudas cutâneas secundárias à radiação, contrariamente ao que seria espectável, de acordo com os resultados obtidos noutros estudos anteriores, administrando protocolos paliativos de radioterapia em canídeos, os quais igualmente caracterizados por maiores doses por fracção e longos intervalos entre fracções (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005). Porém, a dose por fracção administrada nos pacientes 2 e 3 foi maior que as doses por fracção do protocolo de 2 fracções de 8 Gy proposto por Ramirez III et al. (1999), de ambos os protocolos descritos no estudo de Mueller et al. (2005) e do protocolo aplicado por Green et al. (2002) (Tabela 1). Posto isto, ainda que a dose por fracção não seja um factor primordial no aparecimento de efeitos secundários agudos da radiação, a administração de fracções de 9 e 10 Gy, aos pacientes 2 e 3 respectivamente, não pode ser excluída como possível explicação para o seu aparecimento nestes pacientes. No entanto, tal hipótese parece ser refutada pela baixa incidência de efeitos secundários agudos observada no estudo de Ramirez III et al. (1999), no qual foi também administrado um protocolo de 3 fracções de 10 Gy em 58 canídeos (de um total de 95 pacientes). Por outro lado, os protocolos de 3 fracções descritos por Ramirez III et al. (1999) e Mueller et al. (2005), envolviam um intervalo de 2 semanas entre a 2ª e a 3ª fracção, enquanto que, no protocolo do paciente 3, as fracções foram sempre espaçadas por uma pausa de 1 semana. A comparação das incidências de efeitos secundários agudos de 3 e 0%, verificadas respectivamente nos estudos de Ramirez III et al. (1999) e Green et al. (2002), nos quais foi aplicada radioterapia por megavoltagem de fotões e em que cada fracção de radioterapia foi administrada em 2 planos paralelos opostos na maioria dos pacientes, com a de 20% referida por Mueller et al. (2005), em que o tratamento compreendeu a utilização de megavoltagem de electrões num único plano de radiação, sugere que também a utilização de uma técnica de megavoltagem de electrões ou de um único plano na administração de cada fracção tenham possivelmente contribuído para o aparecimento de efeitos secundários agudos da radiação evidenciado em todos os canídeos. A administração de radioterapia por megavoltagem de fotões traduzir-se-ia provavelmente em menores efeitos secundários da radiação, atendendo ao já referido efeito de conservação da pele (McEntee, 2006). Por outro lado, antes de aconselhar a utilização de 2 planos paralelos opostos na radioterapia de lesões ósseas ao nível do esqueleto apendicular, seria importante averiguar mais profundamente a possível influência deste factor, atendendo que: 1) os resultados obtidos no presente estudo e aqueles descritos até ao momento na literatura são ainda subjectivos; 2) seriam irradiados os tecidos normais de dois campos, em vez de um; 3) que tal pode resultar na distribuição heterogénea da dose nas lesões (Buchholz et al., 2009); 4) que os efeitos secundários agudos observados foram bem tolerados pelos pacientes, à semelhança

do descrito noutros estudos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005); 5) e que tal implicaria um maior período de anestesia dos animais na administração de cada fracção.

Independentemente do considerado nos parágrafos anteriores, outros factores podem ter contribuído para o aparecimento, duração e gravidade dos efeitos secundários agudos evidenciados: 1) realização de biópsia e da cimentoplastia no campo que viria a ser irradiado; 2) a relativamente grande dimensão dos campos irradiados; 3) características da pele dos pacientes (pigmentação, espessura, localização anatómica, superfícies anatómicas curvas e obesidade) e das zonas irradiadas (áreas pouco vascularizadas, adjacentes a cartilagem ou mais propensas a trauma); 4) ou ainda o uso de *bolus* sobre o campo do paciente 1, os quais podem aumentar a dose de radiação nos tecidos superficiais (Harris et al., 1997). No âmbito da Medicina Veterinária, o trauma e o humedecimento potenciais do campo irradiado, induzido pelos próprios pacientes ao lambar ou coçar as mesmas, constitui um factor predisponente importante ao aparecimento de efeitos secundários agudos da radiação (Harris et al., 1997).

O aparecimento de efeitos secundários agudos da radiação, como aqueles observados no presente estudo e em estudos anteriores, não parece ser motivo suficiente para inviabilizar a aplicação da radioterapia nas lesões dos pacientes incluídos. Ainda que somente o tratamento do paciente 2 fosse especificamente paliativo, todos os protocolos de radioterapia administrados preencheram inclusivamente os pressupostos de qualquer tratamento paliativo, ao não terem implicado uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes (Siegel & Cronin, 1997; Farrelly & McEntee, 2003; Mueller et al., 2005; McEntee, 2006).

4.3 Terapia adjuvante

Dado o carácter multimodal do tratamento proposto, não foi possível estabelecer a contribuição individual da administração de pamidronato, no paciente 2, e de firocoxib, nos pacientes 2 e 3. Os resultados obtidos sugerem que a sua inclusão no protocolo multimodal proposto foi segura.

No entanto, a insuficiência renal diagnosticada no paciente 2, após a amputação do membro e responsável pela morte deste paciente, pode ter sido consequência da administração continuada de firocoxib, desde o momento do diagnóstico (Plumb, 2005; Lascelles, 2007), ou da adição de pamidronato ao protocolo multimodal (Fan et al., 2005; Fan et al., 2009a). Ainda assim, acredita-se que a sua administração tenha sido pertinente, atendendo que neste paciente o tratamento multimodal tinha um propósito especificamente paliativo. Ainda no paciente 2, não foi administrada quimioterapia adjuvante, não só por se tratar de um tratamento com intuito paliativo, mas também devido ao risco de complicações secundárias

à sua administração e pelo facto de que a sua adição a protocolos de radioterapia no tratamento de osteossarcomas em canídeos não ter demonstrado diferenças significativas nos resultados obtidos (Mueller et al., 2005; Walter et al., 2005), com a excepção do estudo de Ramirez III et al. (1999). Contudo, e como foi já referido, a inclusão de quimioterapia no tratamento estaria indicada de modo a retardar o desenvolvimento de doença metastática (Dernell et al., 2007; Blackwood, 2008a), ainda que a última não tenha sido clinicamente evidenciada neste paciente.

Em nenhum dos pacientes 1 e 3 foi administrada quimioterapia adjuvante, considerando que as lesões diagnosticadas nos pacientes 1 e 3 não tinham indicação para a sua administração.

4.4 Alívio da dor

O tratamento multimodal descrito no presente documento possibilitou alívio completo da dor em todos os canídeos. O período até ser observada resposta ao tratamento variou conforme a sequência das modalidades terapêuticas aplicadas em cada um dos pacientes.

Evidenciou-se resposta completa ao tratamento ao fim de 2 dias após o seu início, no paciente 1, e imediatamente após o seu início, no paciente 3. Por sua vez, passaram 15 dias até ser evidenciado alívio da dor no paciente 3. Tal sugere a vantagem da realização da cimentoplastia seguida de radioterapia, dada a resposta praticamente imediata proporcionada pela primeira, já referida em Medicina Humana (Hierholzer et al., 2003; Anselmetti et al., 2008; Basile et al., 2008; Masala et al., 2011). No que refere a radioterapia, o período médio até ser observada resposta após a administração da primeira fracção tem variado entre 11 a 14 dias, em estudos sobre o tratamento de osteossarcomas apendiculares em canídeos, como já referido na Tabela 1. No entanto, têm sido referidos pacientes, nos quais foi observado alívio da dor no dia seguinte à primeira fracção de radiação (Ramirez III et al., 1999; Mueller et al., 2005; Green et al., 2002). O delineamento experimental do estudo de Böttcher et al. (2009) e as complicações observadas após o tratamento nos casos descritos impossibilitaram não só a determinação do período até ser observado alívio da dor, como também a sua duração.

A resposta ao tratamento do paciente 2 teve a duração de 317 dias, a qual foi superior à duração média de resposta verificada por estudos anteriores sobre o tratamento de osteossarcomas ao nível do esqueleto apendicular em canídeos com protocolos de radioterapia paliativos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Fan et al., 2009a). A duração do alívio da dor proporcionado pelo protocolo multimodal neste paciente não pode ser comparada com as modalidades terapêuticas com intuito curativo, pois a generalidade dos estudos não é suficientemente explícita quanto a este parâmetro. A maioria considerou antes, como parâmetros de resposta ao tratamento, a duração do

controlo local proporcionado pelo tratamento (Farese et al., 2004; Liptak et al., 2004c; Walter et al., 2005; Lascelles et al., 2005; Liptak et al., 2006), ou o intervalo livre de doença, definido como o período entre a cirurgia e evidência clínica de recidiva local ou de metástases pulmonares (Morello et al., 2001; Morello et al., 2003).

Como anteriormente referido, existem poucos estudos publicados em Medicina Veterinária, descrevendo o tratamento de quistos aneurismáticos ósseos e o tumor de células gigantes (Shimada et al., 1996; Nomura & Sato, 1997; Sarierler et al., 2004), os quais descreveram exclusivamente a terapia e as técnicas aplicadas, sendo omissos quanto aos resultados obtidos pelo tratamento. Por esse motivo não foi possível a sua comparação com os resultados obtidos nos pacientes 1 e 3, não só no que refere ao alívio da dor proporcionado pelo tratamento, mas também no controlo local da lesão e influência no decurso da doença. Por outro lado, o período de seguimento dos pacientes 1 e 3 não foi suficiente para determinar a duração do alívio da dor proporcionado pelo tratamento. No entanto, os mesmos canídeos continuavam sem claudicar ao fim de 233 e 72 dias, respectivamente, após ser iniciado o tratamento, como já foi referido.

O tratamento multimodal em estudo foi, pois, eficaz em proporcionar alívio da dor nos canídeos incluídos. Contudo, a generalização dos resultados conseguidos deve ser prudente dadas as limitações do presente estudo, tais como: a reduzida amostra de pacientes; o curto período de seguimento dos pacientes 1 e 3; a administração adjuvante de AINEs nos pacientes 2 e 3, durante a aplicação de outras modalidades terapêuticas e nos momentos de seguimento dos canídeos; e a utilização de uma escala subjectiva de classificação da marcha. A utilização de uma placa de aplicação de forças teria possibilitado uma avaliação objectiva do grau de claudicação dos canídeos, tal como efectuado por Böttcher et al. (2009) ou por Fan et al. (2009a). Por outro lado, não foi possível determinar a contribuição individual das diferentes modalidades terapêuticas administradas no alívio da dor sentido pelos pacientes, ainda que tenha sido comprovado o efeito analgésico proporcionado pela cimentoplastia, nos pacientes 1 e 3, e da radioterapia, no paciente 2.

4.5 Controlo local das lesões

O quisto aneurismático ósseo, diagnosticado no paciente 1, e o tumor de células gigantes, diagnosticado no paciente 3, permaneceram imagiologicamente estacionários até ao fim do período de seguimento dos pacientes, correspondente a 224 e 72 dias, respectivamente. Tal é sugestivo de que o tratamento administrado foi eficiente no controlo local das lesões nestes canídeos, pelo menos durante o período considerado. No entanto, o curto período de seguimento constituiu novamente uma limitação do presente estudo, ao não ter sido possível determinar a duração do controlo local das lesões. À semelhança do que foi mencionado por Feigenberg et al. (2001), no seu estudo sobre o tratamento com

radioterapia de quistos aneurismáticos ósseos em humanos, as lesões dos pacientes 1 e 3 não alteraram significativamente de tamanho e os ossos envolvidos não recuperaram o seu aspecto fisiológico, no decorrer do período de seguimento.

Como previamente mencionado, evidenciou-se imagiologicamente controlo local da lesão no paciente 2 por um período mínimo de 40 dias após o início das 2 primeiras fracções de radioterapia. Por outro lado, a lesão permaneceu imagiologicamente estacionária no período decorrido entre a TC realizada 3 dias antes da cimentoplastia e a TC efectuada 52 após a mesma, sugerindo que também a cimentoplastia proporcionou algum grau de controlo local da lesão. Contudo, os longos períodos decorridos entre o primeiro tratamento de radioterapia e a cimentoplastia e entre a cimentoplastia e a terceira fracção de radioterapia, assim como a inexistência de qualquer estudo imagiológico que documentasse a evolução radiológica da lesão entre a 3ª fracção de radioterapia e o momento em que ocorreu fractura patológica, prejudicaram a avaliação da eficácia do tratamento multimodal no controlo local da lesão deste canídeo, constituindo outras das limitações do presente estudo.

De qualquer modo, tem sido observada recidiva local em vários estudos descrevendo o tratamento de osteossarcomas em canídeos com cirurgia conservadora do membro ou radioterapia com intuito curativo com períodos médios livres de recidiva local de 105 a 342 dias (Farese et al., 2004; Liptak et al., 2004b; Liptak et al., 2004c; Walter et al., 2005; Liptak et al., 2006). No entanto, a generalidade dos estudos envolvendo a radioterapia paliativa de osteossarcomas em canídeos não consideraram o controlo local da lesão como um parâmetro de avaliação dos protocolos propostos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005).

Os resultados obtidos sugerem que o protocolo multimodal em estudo conferiu diferentes graus de controlo local, conforme o tipo de lesões osteolíticas consideradas. No entanto, de forma a averiguar adequadamente o efeito do protocolo multimodal no controlo local de diferentes tipos de lesões osteolíticas, seria importante não só a realização de estudos similares com maiores amostras de pacientes e maiores períodos de seguimento, como também a inclusão de pacientes com outros tipos histopatológico de lesões osteolíticas.

4.6 Influência no decurso da doença

4.6.1 Fractura patológica

O aparecimento de fractura patológica ao nível da lesão foi somente verificado no paciente 2. No entanto, um período de seguimento mais longo poderia revelar eventual fractura patológica noutros pacientes.

O aparecimento de fractura patológica é um efeito secundário tardio potencial da radiação, tendo sido referidas incidências de 15 a 22% em estudos sobre radioterapia de osteossarcomas, ao nível do esqueleto apendicular em canídeos (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Walter et al., 2005). Neste paciente, terão contribuído para o aparecimento da fractura patológica a dose por fracção e dose total elevadas do protocolo de radioterapia administrado (Harris et al., 1997; Thrall, 1997; Farrelly & McEntee, 2003; Coomer et al., 2009). Por outro lado, também a utilização de uma técnica de megavoltagem por electrões pode ter contribuído para a fractura patológica evidenciada, de acordo com o que foi sugerido no estudo de Prasad et al. (1984), ainda que não existam evidências clínicas que o fundamentem. Nesse sentido, a utilização de uma técnica por megavoltagem com fotões constitui provavelmente uma alternativa mais segura na radioterapia de lesões osteolíticas, dada a homogeneidade da distribuição da dose de radiação nos tecidos (McEntee, 2006).

Também a progressão local da lesão e o respectivo grau de osteólise pode justificar o aparecimento de fractura patológica, não fosse a última relativamente frequente em canídeos com osteossarcoma (Harris et al., 1997; Liptak et al., 2004c; Weisbrode, 2007; Selvarajah & Kirpensteijn, 2010; Bhanda & Boston, 2011), o que está de acordo com o facto de ter sido observada nova progressão da lesão com linha ténue de fractura patológica neste paciente, antes da realização da cimentoplastia e da terceira fracção de radioterapia, como anteriormente referido. Simultaneamente, a percentagem de envolvimento do órgão pode também ser um factor importante, como foi sugerido por Farese et al. (2004) e Boston et al. (2007), embora esse parâmetro não tenha sido avaliado nos pacientes incluídos no presente estudo. Adicionalmente, a lesão situava-se ao nível da metáfise proximal do úmero, uma das localizações mais frequentes de fractura patológica em canídeos com diagnóstico de osteossarcoma ao nível do esqueleto apendicular (Bhanda & Boston, 2011), o que pode ter constituído um factor predisponente.

Por outro lado, Wada et al. (2002), De Camargo et al. (2005), Anselmetti et al. (2008) e Basile et al. (2008) referiram o aparecimento de fractura patológica como complicação tardia de cimentoplastias de lesões osteolíticas apendiculares em Medicina Humana, ainda que em baixas incidências. Como anteriormente mencionado, o suporte mecânico proporcionado pela vertebroplastia nos corpos vertebrais (Molloy et al., 2005; Tschirhart et al., 2005)

continua por comprovar em ossos longos. No caso particular do paciente 2, ainda que não seja possível inferir se a cimentoplastia teve influência no aparecimento da fractura patológica, a adição desta modalidade terapêutica ao protocolo multimodal falhou no propósito de conferir suporte mecânico à lesão. Contudo, o longo período decorrido entre as duas fracções de radioterapia e a realização da cimentoplastia pode também ter contribuído para a fractura patológica observada.

Como já referido, o aparecimento de fractura patológica também tem sido referido após a aplicação de outras modalidades terapêuticas (Kuntz et al., 1998; Farese et al., 2004; Liptak et al., 2004c; Liptak et al., 2006; Boston et al., 2007). No entanto, só a comparação dos resultados obtidos por um estudo com amostra e período de seguimento maiores, com as incidências evidenciadas com outras modalidades terapêuticas, possibilitaria averiguar se o tratamento multimodal proposto proporciona algum grau de suporte mecânico às lesões, diminuindo o risco de fractura patológica ou atrasando o seu aparecimento.

4.6.2 Tenossinovite do músculo bíceps braquial diagnosticada no paciente 2

A tenossinovite do músculo bíceps braquial diagnosticada no paciente 2 pode ter resultado de diversas causas etiológicas relacionadas com o trauma directo ou indirecto do tendão bicipital. A tenossinovite do músculo bíceps braquial é diagnosticada frequentemente em canídeos de grande porte (Schultz, 2007), como era o caso do paciente 2, pelo que não pode ser excluída uma causa não relacionada com o tratamento multimodal. Por outro lado, esta foi diagnosticada após a administração das duas primeiras fracções de radioterapia e da realização da cimentoplastia, pelo que uma pequena alteração no modo como o paciente assenta o membro durante a marcha poderá ter contribuído para o aparecimento da tenossinovite. Adicionalmente, a tenossinovite evidenciada pode ser uma consequência indirecta da radioterapia, atendendo que contracção, atrofia e fibrose musculares têm sido descritas como um efeito secundário tardio potencial da radioterapia (Withrow et al., 1993; Forrest, 2003; Liptak et al., 2004c; McEntee, 2006; Coomer et al., 2009) e que o tendão do músculo bíceps braquial estava dentro do campo de radiação do plano configurado. O potencial trauma continuado, induzido pelo cimento ósseo extravasado, não deve ser igualmente excluído como causa possível, ainda que constitua uma hipótese menos provável, dada a posição latero-posterior do extravasamento, relativamente à porção proximal do úmero (quando o tendão bicipital tem uma posição cranial).

Mesmo que tivesse sido causada indirectamente pelo tratamento multimodal proposto, a tenossinovite diagnosticada não parece ser motivo suficiente para desaconselhar a sua aplicação em canídeos com lesões osteolíticas semelhantes, considerando que a mesma foi facilmente tratada com a terapêutica administrada e o paciente não voltou a claudicar até ao momento em que sofreu fractura patológica do membro.

4.6.3 Doença metastática

No caso do paciente 1, a ausência clínica de metástases era esperada na medida que os quistos aneurismáticos ósseos são lesões benignas e não tem sido descrita a sua metastização em Medicina Veterinária (Nomura & Sato, 1997; Sarierler et al., 2004; Benamou, Lussier, Alexander, Gains & Savard, 2012).

Ao fim de 396 dias após o início do tratamento, ainda não era evidenciada doença metastática no paciente 2, o que é superior aos períodos médios livres de metástases referidos em estudos anteriores sobre o tratamento de osteossarcomas apendiculares em canídeos com tratamento cirúrgico combinado com quimioterapia (Bailey et al., 2003; Lascelles et al., 2005; Bacon et al., 2006; Liptak et al., 2006; Saam et al., 2011) ou com radioterapia associada a quimioterapia na maioria dos pacientes (Green et al., 2002; Walter, et al., 2005). Também a combinação terapêutica de amputação, cisplatina e L-MTP-PE resultou num período médio livre de metástases inferior (Kurzman et al., 1995).

Por sua vez, e como já referido, o conhecimento sobre o comportamento biológico de tumores de células gigantes em animais é ainda insuficiente, embora a forma maligna seja mais comum (Thompson, 2007). Ainda que não tenha sido observada doença metastática no paciente 3, deve ser tido em consideração o curto período de seguimento neste canídeo.

A disseminação de células neoplásicas é uma consequência potencial da manipulação cirúrgica de qualquer tecido neoplásico (Böttcher et al., 2009). No caso particular da cimentoplastia, o cimento é injectado num local de circulação aberta, sendo possível a dispersão de êmbolos de células tumorais. Em pacientes oncológicos humanos, a cimentoplastia tem sido utilizada quase exclusivamente na palição de metástases ósseas (Harty et al., 2003; Barragán-Campos et al., 2006; Anselmetti et al., 2008; Basile et al., 2008; Caudana et al., 2008) e em lesões benignas (Balke et al., 2008; Kivioja et al., 2008; Fraquet et al., 2009), pelo que a possível dispersão de células neoplásicas tem sido negligenciada. Em canídeos, a principal indicação do tratamento multimodal proposto seria o tratamento de neoplasias ósseas primárias malignas ou suas metástases ósseas. Posto isto, ainda que a dispersão de células neoplásicas em consequência da cimentoplastia não tenha sido estudada e que o tratamento multimodal proposto tenha principalmente um intuito paliativo, este constitui um aspecto que deve ser considerado em canídeos. Assim sendo, considera-se importante a administração de quimioterapia adjuvante, em lesões neoplásicas. Adicionalmente, a implementação de medidas que diminuam o risco de extravasamento de cimento ósseo ou (como efectuado nos pacientes 1 e 3) de radioterapia pós-cimentoplastia podem, em teoria, revelar-se vantajosas (Mueller et al., 2005; McEntee, 2006; LaRue & Gillette, 2007; Böttcher et al., 2009; Marconato, 2009).

4.6.4 Tempo de sobrevida

Os pacientes 1 e 3 estavam em bom estado clínico geral no fim do período de seguimento (respectivamente, 233 e 72 dias após o início do tratamento), o que seria expectável, dado o tipo de lesão osteolítica manifestada pelo paciente 1 e o curto período de seguimento do paciente 2. Pelas razões anteriormente referidas, não foi possível comparar os resultados obtidos nestes canídeos com os de outros estudos anteriores.

Ainda que aumentar o tempo de sobrevida não constituísse o principal propósito do tratamento multimodal no paciente 2, o tempo de sobrevida de 406 dias evidenciado é não só superior à média dos observados em estudos sobre o tratamento osteossarcomas apendiculares em canídeos com diferentes modalidades terapêuticas sem quimioterapia adjuvante (Spodnick et al., 1992; Thompson & Fugent, 1992; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Fan et al., 2007a), como também dos estudos envolvendo a administração de quimioterapia adjuvante combinada com amputação (Berg et al., 1997; Bacon et al., 2006) e com radioterapia com intuito paliativo (Ramirez III et al., 1999; Green et al., 2002; Mueller et al., 2005; Knapp-Hoch et al., 2009) ou curativo (Farese et al., 2004; Walter et al., 2005). Também a administração de radio-farmacêuticos em estudos anteriores resultou em tempos médios de sobrevida inferiores (Aas et al., 1999; Barnard et al., 2007). De igual modo, foi evidenciado um tempo médio de sobrevida de 4,8 meses com o protocolo multimodal descrito por Böttcher et al. (2009), inferior ao daquele verificado no paciente 2.

Por outro lado, Lascelles et al. (2005) e Liptak et al. (2006) referiram tempos médios de sobrevida de 430 e 429 dias, respectivamente, com cirurgia conservadora do membro e quimioterapia adjuvante, embora outros estudos com protocolos semelhantes tenham mencionado tempos médios de sobrevida inferiores ao do paciente 2 (Kuntz et al., 1998; Morello et al., 2003; Liptak et al., 2004c; Boston et al., 2007). Também o tempo médio de sobrevida observado no estudo de Kurzman et al. (1995), descrevendo a amputação do membro envolvido, combinada com cisplatina e L-MTP-PE, foi superior ao do paciente 2.

Ainda que se acredite que o protocolo multimodal em estudo tenha sido eficaz em prolongar a sobrevida dos canídeos incluídos, o seu efeito sobre o tempo de sobrevida continua por averiguar adequadamente, num estudo com período de seguimento e amostra maiores.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do conhecimento do autor, este constitui o primeiro estudo no âmbito da Medicina Veterinária, no qual foi descrito o tratamento multimodal, envolvendo cimentoplastia e radioterapia por megavoltagem, em lesões osteolíticas apendiculares, que não exclusivamente osteossarcomas, e a técnica de cimentoplastia percutânea guiada por TC. Adicionalmente, é o primeiro estudo em Medicina Veterinária, em que foram descritas as

técnicas radioterapia em quistos aneurismáticos ósseos e em tumores de células gigantes. A aplicação das diferentes técnicas e modalidades terapêuticas propostas foi simples, bem-sucedida e segura para os 3 cães incluídos.

Os resultados obtidos nos 2 cães submetidos à cimentoplastia percutânea guiada por TC são sugestivos de que esta foi uma técnica minimamente invasiva fiável, simples e segura na inserção da agulha de biópsia e no preenchimento com cimento ósseo de lesões osteolíticas apendiculares, ainda que a TC não possibilite a monitorização da injeção do cimento ósseo em tempo real. As únicas complicações evidenciadas foram o aumento subjectivo e transitório do grau de claudicação pós-cirurgia, num dos pacientes, e o extravasamento assintomático de cimento ósseo para os tecidos moles envolventes às lesões, em ambos. No entanto, tal não exclui a aplicação de determinadas correcções da técnica. Com o intuito de diminuir a força exercida no êmbolo da seringa durante a injeção do cimento pelo operador, é aconselhável a utilização de seringas de menor volume (1 a 3 ml) para o efeito. De modo a reduzir o risco de extravasamento de cimento ósseo, é recomendada a reintrodução do mandrilo na agulha de biópsia, antes da solidificação do cimento, e a sua extracção imediatamente antes que aquele solidifique.

A cimentoplastia após curetagem da lesão manifestada por um dos pacientes incluídos no estudo sugeriu que esta técnica consiste numa alternativa eficaz e segura à cimentoplastia percutânea, embora implique maior duração e maior trauma incisional. O extravasamento assintomático de cimento ósseo foi a única complicação observada, a qual poderá ser evitada em casos futuros se for assegurada a imobilização dos pacientes até à completa solidificação do cimento e o repouso absoluto dos mesmos durante 1 a 6 horas após o procedimento (o que também é aplicável à cimentoplastia percutânea). A cimentoplastia após curetagem da lesão resultou num excelente preenchimento da lesão e numa boa interdigitação do cimento na cortical óssea, à semelhança da técnica percutânea.

A radioterapia foi administrada por uma técnica de megavoltagem por electrões, em que os protocolos e os planos de radioterapia aplicados foram bem tolerados pelos cães, ainda que tenham sido observados efeitos secundários agudos da radiação ionizante em todos os pacientes. Estes tiveram expressão exclusivamente dermatológica ao nível do campo de radiação, sem consequências negativas graves no estado clínico dos cães.

A administração de terapia adjuvante foi segura nos dois cães, em que a mesma se considerou pertinente. No entanto, não foi possível avaliar a contribuição individual da adição de firocoxib ou de pamidronato ao tratamento multimodal.

O tratamento multimodal proposto no presente documento possibilitou o alívio completo e prolongado da dor em todos os cães incluídos, o que sugere a eficácia do tratamento multimodal na palição de lesões osteolíticas ósseas.

No cão com diagnóstico de osteossarcoma apendicular, o tratamento multimodal tinha um intuito especificamente paliativo, embora tenha proporcionado algum grau de controlo

local sobre a lesão e um tempo de sobrevida superior aos tempos médios de sobrevida referidos na maioria dos estudos anteriores, envolvendo diferentes modalidades terapêuticas de osteossarcomas apendiculares em canídeos. Neste paciente foi diagnosticada uma tenossinovite do músculo bíceps braquial e, mais tarde, fractura patológica ao nível da lesão, para os quais podem ter contribuído diversas causas, relacionadas ou não com o tratamento multimodal. Ainda que averiguar o suporte mecânico proporcionado pela cimentoplastia não fizesse parte dos objectivos do presente estudo, a adição desta modalidade terapêutica ao protocolo multimodal não evitou, contudo, o aparecimento da fractura patológica neste canídeo. Por outro lado, não foi evidenciada clinicamente doença metastática, mesmo não tendo sido administrada quimioterapia adjuvante.

O quisto aneurismático ósseo e o tumor de células gigantes, diagnosticados nos outros dois pacientes, permaneceram imagiologicamente estacionários até ao fim do período de seguimento, sugerindo o controlo local das lesões. Ao fim do mesmo período, ambos os pacientes estavam em bom estado clínico geral, sem ter sido diagnosticada doença metastática. De acordo com o conhecimento do autor, não existem estudos anteriores sobre o tratamento de quistos aneurismáticos ósseos ou tumores de células gigantes que descrevam os resultados possibilitados pelo tratamento, durante o período de seguimento. O presente estudo vem, por isso, acrescentar informação, até agora omissa na literatura, sobre o tratamento destes tipos de lesões osteolíticas e seus resultados.

Os resultados conseguidos no presente estudo devem, contudo, ser encarados com prudência, na medida em que se considera importante avaliar devidamente a segurança e a aplicabilidade das técnicas propostas, a eficiência do tratamento multimodal no alívio da dor e no controlo local das lesões, e a sua influência no decurso da doença. Nesse sentido, recomenda-se a realização de trabalhos similares com maiores amostras de pacientes, maiores períodos de seguimento e maior diversidade de lesões osteolíticas apendiculares. Por outro lado, as conclusões do presente trabalho podem ter sido influenciadas negativamente por diversas limitações, tais como a inexistência de um protocolo terapêutico padronizado, a utilização de uma escala subjectiva de classificação da marcha dos canídeos, a não determinação da dimensão das lesões e da percentagem de envolvimento do osso afectado ou a interferência potencial nos resultados evidenciados da administração de terapia adjuvante (especialmente de AINEs) em dois dos pacientes, contemporaneamente ao restante tratamento e nos momentos em que era avaliado o estado clínico dos canídeos.

Atendendo que o tratamento de lesões osteolíticas, neoplásicas ou não, constitui uma área ainda em desenvolvimento no âmbito da Medicina Veterinária, o autor considera fundamental a uniformização dos parâmetros de avaliação dos protocolos terapêuticos a ser propostos em estudos posteriores, independentemente da modalidade terapêutica descrita,

do seu carácter paliativo ou curativo ou dos seus resultados. Tal seria crucial para se poder comparar a literatura veterinária, no que respeita os resultados conseguidos pelas diversas modalidades terapêuticas em diferentes lesões osteolíticas e, conseqüentemente, possibilitar ao médico veterinário uma prestação dos cuidados de saúde melhor, adequada ao estado clínico de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Aas, M., Moe, L., Gamlem, H., Skretting, A., Ottesen, N., & Bruland, O. S. (1999). Internal radionuclide therapy of primary osteosarcoma in dogs, using ¹⁵³Sm-ethylene-diamino-tetramethylene-phosphonate (EDTMP) [abstract]. *Clinical Cancer Research*, 5(10supplement), 3148s-3152s.
- Al-Assir, I., Perez-Higueras, A., Florensa, J., Muñoz, A., & Cuesta, E. (2000). Percutaneous vertebroplasty: a special syringe for cement injection. *American Journal of Neuroradiology*, 21, 159-161.
- Anselmetti, G. C., Manca, A., Ortega, C., Grignani, G., DeBernardi, F., & Regge, D. (2008). Treatment of extraspinal painful bone metastases with percutaneous cementoplasty: a prospective study of 50 patients. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 31, 1165-1175.
- Bacon, N. J., Ehrhart, N. P., Dernell, W. S., Lafferty, M., & Withrow, S. J. (2006). Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation for appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1504-1510.
- Bailey, D., Erb, H., Williams, L., Ruslander, D., & Hauck, M. (2003). Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 199-205.
- Balke, M., Schremper, L., Gebert, C., Ahrens, H., Streitbuerger, A., Koeler, G., et al. (2008). Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 134, 969-978.
- Barbero, S., Casorzo, I., Durando, M., Mattone, G., Tappero, C., Venturi, C., et al. (2008). Percutaneous vertebroplasty: the follow-up. *La Radiologia Medica*, 113, 101-113.
- Barnard, S. M., Zuber, M., & Moore, A. S. (2007). Samarium Sm ¹⁵³ lexidronam for the palliative treatment of dogs with primary bone tumors: 35 cases (1999–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230, 1877-1881.
- Barnhart, M. D. (2002). Malignant transformation of an aneurysmal bone cyst in a dog. *Veterinary Surgery*, 31, 519-524.
- Baroud, G., Crookshank, M., & Bohner, M. (2006). High-viscosity cement significantly enhances uniformity of cement filling in vertebroplasty: an experimental model and study on cement leakage [abstract]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 31(22), 2562-2568.
- Barragán-Campos, H. M., Vallée, J. N., Lo, D., Cormier, E., Jean, B., Rose, M., et al. (2006). Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 238, 354-362.
- Basile, A., Giuliano, G., Scuderi, V., Motta, S., Crisafi, R., Coppolino, F., et al. (2008). Cementoplasty in the management of painful extraspinal bone metastases: our experience. *Musculoskeletal Radiology*, 113, 1018-1028.
- Benamou, J., Lussier, B., Alexander, K., Gains, M. J., & Savard, C. (2012). Use of magnetic resonance imaging and histopathologic findings for diagnosis of an aneurysmal bone cyst in the scapula of a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240, 69-74.
- Bennett, D., & Duff, R. I. (1983). Giant cell tumour of the ulna in a cat [abstract]. *Journal of Small Animal Practice*, 24, 341-345.

- Benyamin, R., & Vallejo, R. (2005). Vertebroplasty. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 9, 62-67.
- Berg, J., Gliatto, J. M., & Wallace, M. K. (1990). Giant cell tumor of the accessory carpal bone in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(7), 883-885.
- Berg, J., Gebhardt, M. C., & Rand, W. M. (1997). Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer*, 79, 1343-1350.
- Bhanda, J., & Boston, S. E. (2011). Pathologic fracture in dogs with suspected or confirmed osteosarcoma. *Veterinary Surgery*, 40, 423-430.
- Biller, D. S., Johnson, G. C., Birchard, S. F., & Fingland, R. B. (1987). Aneurysmal bone cyst in a rib of a cat [abstract]. *Journal of American Medical Association*, 190(90), 1193-1195.
- Billetto, W. V., Patnaik, A. K., Schrader, S. C., & Mooney, S. C. (1987). Osteosarcoma in cats: 22 cases (1974-1984) [abstract]. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 91-93.
- Blackley, H. R., Wunder, J. S., Davis, A. M., White, L. M., Kandel, R., & Bell, R. S. (1999). Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 81-A(6), 811-820.
- Blackwood, L. (2008a). Chemotherapy for osteosarcoma: current status. *Proceedings of the European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology 2008 - ESVOT*, Munich, Germany, 15-18.
- Blackwood, L. (2008b). Palliative radiotherapy for osteosarcoma. *Proceedings of the European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology 2008 - ESVOT*, Munich, Germany, 19-22.
- Blanchard, F., Duplomb, L., Baud'huin, M., & Brounais, B. (2009). The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20, 19-28.
- Boger, A., Wheeler, K. D., Schenk, B., & Heini, P. F. (2009). Clinical investigations of polymethylmethacrylate cement viscosity during vertebroplasty and related in vitro measurements. *European Spine Journal*, 18, 1272-1278.
- Bohner, M., Gasser, B., Baroud, G., & Heini, P. (2003). Theoretical and experimental model to describe the injection of a polymethylmethacrylate cement into a porous structure. *Biomaterials*, 24(6), 2721-2730.
- Boons, H. W., Keijser, L. C., Schreuder, H. W., Pruszczynski, M., Lemmens, J. A., & Veth, R. P. (2002). Oncologic and functional results after treatment of giant cell tumors of bone. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 122, 17-23.
- Boston, S. E., Duerr, F., Bacon, N., LaRue, S., Ehrhart, E. J., & Withrow, S. (2007). Intraoperative radiation for limb sparing of the distal aspect of the radius without transcarpal plating in five dogs. *Veterinary Surgery*, 36, 314-323.
- Böttcher, P., Krastel, D., Hierholzer, J., Westphalen, K., Florian, S., Hildebrandt, G., et al. (2009). Percutaneous cementoplasty in the palliative, multimodal treatment of primary bone tumors of the distal aspect of the radius in four dogs. *Veterinary Surgery*, 38, 888-901(Veterinary Surgery), 888-901.
- Brady, M. S., Gaynor, J. J., & Brennan, M. F. (1992). Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue [abstract]. *Archives of Surgery*, 127(12), 1379-1385.

- Brooks, C. (1998). Radiation therapy: guidelines for physiotherapists. *Physiotherapy*, 84(8), 387-395.
- Buchholz, J., Hagen, R., Leo, C., Ebling, A., Roos, M., Kaser-Hotz, B., et al. (2009). 3D conformal radiation therapy for palliative treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(6), 679-683.
- Burk, R. L., & Giel, D. T. (1997). A selected review of the physics of radiation therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(1), 7-20.
- Caudana, R., Brivio, L. R., Ventura, L., Aitini, E., Rozzanigo, U., & Barai, G. (2008). CT-guided percutaneous vertebroplasty: personal experience in the treatment of osteoporotic fractures and dorsolumbar metastases. *La Radiologia Medica* 113, 114-133.
- Caudell, J. J., Ballo, M. T., Zagars, G. K., Lewis, V. O., Weber, K. L., Lin, P. P., et al. (2003). Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *International Radiation Oncology, Biology, Physics*, 57(1), 158-165.
- Chun, R., & Lorimier, L. F. (2003). Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 33, 491-516.
- Chun, R. (2005). Common malignant musculoskeletal neoplasms of dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35, 1155-1167.
- Chun, R., Garret, L. D., & Vail, D. M. (2007). Cancer chemotherapy. In S. J. Withrow, & D. M. Vail, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed.). (pp. 163-192). St. Louis: Saunders.
- Clohisy, D. R., & Mantyh, P. W. (2004). Bone cancer pain and the role of RANKL/OPG. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 4(3), 293-300.
- Cooley, D. M., & Waters, D. J. (1997). Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(1), 11-23.
- Cooley, D. M., & Waters, D. J. (1998). Skeletal metastasis as the initial clinical manifestation of metastatic carcinoma in 19 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12, 288-293.
- Coomer, A., Farese, J., Milner, R., Liptak, J., Bacon, N., & Lurie, D. (2009). Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(1), 15-27.
- Dahl, O. E., Garvik, L. J., & Lyberg, T. (1994). Toxic effects of methylmethacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro [abstract]. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65(2), 147-153.
- De Camargo, O. P., Croci, A. T., Oliveira, C. R., Baptista, A. M., & Caeiro, M. T. (2005). Functional and radiographic evaluation of 214 aggressive benign bone lesions treated with curettage, cauterization and cementation: 24 years of follow-up. *Clinics*, 60(6), 439-44.
- De Camargo, O. P., Baptista, A. M., Atanásio, M. J., & Waisberg, D. R. (2010). Chondrosarcoma of bone: lessons from 46 operated cases in a single institution. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468, 2969-2975.
- Dean, J. R., Ison, K. T., & Gishen, P. (2000). The strengthening effect of percutaneous vertebroplasty. *Clinical Radiology*, 55, 471-476.

- Delaney, A., Fleetwood-Walker, S. M., Colvin, L. A., & Fallon, M. (2008). Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 87-94.
- Deramond, H., Depriester, C., Galibert, P., & Le Gars, D. (1998). Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indications, and results. *Radiologic Clinics of North America*, 36(3), 533-546.
- Deramond, H., Wright, N. T., & Belkoff, S. M. (1999). Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. *Bone*, 25(2), 17S-21S.
- Dernell, W. S., Ehrhart, N. P., Straw, R. C., & Vail, D. M. (2007). Tumors of the skeletal System. In S. J. Withrow, & D. M. Vail, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed.). (pp. 540-582). St. Louis: Saunders.
- Dickinson, P. J., McEntee, M. C., Lipsitz, D., Keel, K., & LeCouteur, R. A. (2001). Radiation induced vertebral osteosarcoma following treatment of an intradural extramedullary spinal cord tumor in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(5), 463-470.
- Dow, S., Elmslie, R., Kurzman, I., MacEwen, G., Pericle, F., & Liggitt, D. (2005). Phase I study of liposome-DNA complexes encoding the interleukin-2 gene in dogs with osteosarcoma lung metastases. *Human Gene Therapy*, 16(8), 937-46.
- Doyen, J., Courdi, A., & Gérard, J. P. (2010). Deuxième cancer primitif survenant après radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 14, 255-262.
- Dubois, D., Bice, W., Bradford, B., Schneid, T., & Engelmeier, R. (1996). Moldable tissue equivalent bolus for high-energy photon and electron therapy [abstract]. *Medical Physics*, 23(9), 1547-1549.
- Ehrhart, N. (2005). Longitudinal bone transport for treatment of primary bone tumors in dogs: technique description and outcome in 9 dogs. *Veterinary Surgery*, 34, 24-34.
- Ehrhart, N. P., Dernell, W., Withrow, S., Steyn, P., & Anderson, P. M. (2006). Targeted internal radiotherapy for osteosarcoma: isolated limb perfusion using a bone seeking radiopharmaceutical (153Sm-EDTMP). Proceedings of the 97th American Association for Cancer Research Annual Meeting.
- Endicott, M. (2003). Principles of treatment for osteosarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 110-114.
- Errani, C., Ruggieri, P., Asenzio, M. A., Toscano, A., Colangeli, S., Rimondi, E., et al. (2010). Giant cell tumor of the extremity: a review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treatment Reviews*, 36, 1-7.
- Fan, T. M., Lorimier, L. P., Charney, S. C., & Hintermeister, J. G. (2005). Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 74-80.
- Fan, T. M., Lorimier, L. P., O'Dell-Anderson, K., Lacost, H. I., & Charney, S. C. (2007a). Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 431-439.
- Fan, T. M. (2007b). The role of bisphosphonates in the management of patients that have cancer. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37, 1091-1110.
- Fan, T. M., Lorimier, L. P., Garret, L. D., & Lacoste, H. I. (2008). The bone biologic effects of zoledronate in healthy dogs and dogs with malignant osteolysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 380-387.

- Fan, T. M., Charney, S. C., De Lorimier, L. P., Garrett, L. D., Griffon, D. J., Gordon-Evans, W. J., et al. (2009a). Double-blind placebo-controlled trial of adjuvant pamidronate with palliative radiotherapy and intravenous doxorubicin for canine appendicular osteosarcoma bone pain. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 152-160.
- Fan, T. M. (2009b). Intravenous aminobisphosphonates for managing complications of malignant osteolysis in companion animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 151-156.
- Farese, J. P., Milner, R., Thompson, M. S., Lester, N., Cooke, K., Fox, L., et al. (2004). Stereotactic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(10), 1567-1572.
- Farese, J. P., Kirpensteijn, J., Kik, M., Bacon, N. J., Waltman, S. S., Seguin, B., et al. (2009). Biologic behavior and clinical outcome of 25 dogs with canine appendicular chondrosarcoma treated by amputation: a Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Veterinary Surgery*, 38, 914-919.
- Farrelly, J., & McEntee, M. C. (2003). Principles and applications of radiation therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 82-87.
- Feigenberg, S. J., Marcus, R. B., Zlotecki, R. A., Scaborough, M. T., Berrey, B. H., & Enneking, W. F. (2001). Megavoltage radiotherapy for aneurysmal bone cysts. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 49(5), 1243-1247.
- Ferreras, M. C., Fuertes, M., Pérez, V., Benavides, J., García-Pariente, C., Reyes, L. E., et al. (2005). Giant cell tumour of bone in a cat with extraskelatal metastases: pathological and immunohistochemical study. *Journal of Veterinary Medicine A*, 52, 225-229.
- Fitzpatrick, C. L., Farese, J. P., Milner, R. J., Salute, M. E., Rajon, D. A., Morris, C. G., et al. (2008). Intrinsic radiosensitivity and repair of sublethal radiation-induced damage in canine osteosarcoma cell lines. *American Journal of Veterinary Research*, 69(9), 1197-1202.
- Forrest, L. J. (2003). Radiation therapy. In K. G. Braund, *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment* (disponível em www.ivis.org., Documento N° A3236.0303). New York: International Veterinary Information Service.
- Fraquet, N., Faizon, G., Rosset, P., Phillipeau, J. M., Waast, D., & Gouin, F. (2009). Long bones giant cells tumors: treatment by curettage and cavity filling cementation. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 95, 402-406.
- Galibert, P., Deramond, H., Rosat, P., & Le Gars, D. (1987). Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty [abstract]. *Neurochirurgie*, 33(2), 166-168.
- Gangi, A., Dietemann, J. L., Schultz, A., Mortazavi, R., Jeung, M. Y., & Roy, C. (1996). Interventional radiologic procedures with CT guidance in cancer pain management. *Radiographics* (16), 1289-1304.
- Gangi, A., Subharwar, T., Irani, F. G., Buy, X., Morales, J. P., & Adam, A. (2006). Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty, 29(2). *Vienna: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe*.
- Gangi, A., & Buy, X. (2010). Percutaneous bone tumor management. *Seminars in Interventional Radiology*, 27 (2), 124-136.

- Getty, R. (1986). Osteologia Geral. In R. Getty, *Sisson/Grossman Anatomia dos animais domésticos* (5a ed.). (pp. pp19-32). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Goblirsch, M., Mathews, W., Lynch, C., Alaei, P., Gerbi, B. J., Mantyh, P. W., et al. (2004). Radiation treatment decreases bone cancer pain, osteolysis and tumor size [abstract]. *Journal of Radiation Research*, 161(2), 228-234.
- Goblirsch, M. J., Zwolak, P., & Clohisy, D. R. (2005). Advances in understanding bone cancer pain. *Journal of Cellular Biochemistry*, 96, 682-688.
- Green, E. M., Adams, W. M., & Forrest, L. J. (2002). Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38, 445-451.
- Griend, R. A., & Funderburk, C. H. (1993). The treatment of giant-cell tumors of the distal part of the radius. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 75-A (6), 899-908.
- Grimaud, E., Soubigou, L., Couillaud, S., Coipeau, P., Moreau, A., Passuti, N., et al. (2003). Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand RANKL/Osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *American Journal of Pathology*, 163(5), 2021-2031.
- Habib, M., Serhan, H., Marchek, C., & Baroud, G. (2010). Cement leakage and filling pattern study of low viscous vertebroplastic versus high viscous confidence cement. *The International Journal of Spine Surgery (SAS Journal)*, 4, 26-33.
- Hall, E. J. (1997). Radiobiology in clinical radiation therapy - part i: systems and principles. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 39(2), Supplement, 116.
- Harris, D., King, G. K., & Bergman, P. J. (1997). Radiation therapy toxicities. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 27(1), 37-46.
- Harty, J., Brennan, D., Eustace, S., & O'Byrne, J. (2003). Percutaneous cementoplasty of acetabular bony metastasis. *The surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 48-50.
- Heymann, D. (2012). Anti-RANKL therapy for bone tumors: Basic, pre-clinical and clinical evidences (corrected proof). *Journal of Bone Oncology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2012.03.001>.
- Hide, I. G., & Gangi, A. (2004). Percutaneous vertebroplasty: history, technique and current perspectives. *Clinical Radiology*, 59, 461-467.
- Hierholzer, J., Anselmetti, G., Fuchs, H., Depriester, C., Koch, K., & Pappert, D. (2003). Percutaneous osteoplasty as a treatment for painful malignant bone lesions of the pelvis and femur. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 14, 773-777.
- Honore, P., Luger, N. M., Sabino, M. A., Schwei, M. J., Rogers, S. D., Mach, D. B., et al. (2000). Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nature Medicine*, 6(5), 521-528.
- Hoskin, P. J., Stratford, M. R., Folkes, L. K., Regan, J., & Yarnold, J. R. (2000). Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *The Lancet*, 355, 1428-1429.
- Hosoya, K., Poulson, J. M., & Azuma, C. (2008). Osteoradionecrosis and radiation induced bone tumors following orthovoltage radiation therapy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(2), 189-195.

- Jensen, M., Evans, A., Mathis, J., Kallmes, D., Cloft, H., & Dion, J. (1997). Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *American Journal Neuroradiology*, 18, 1897–1904.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2005). *Basic Histology* (11th ed.). United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kassamali, R. H., Ganeshan, A., Hoey, E. D., Crowe, P. M., Douis, H., & Henderson, J. (2011). Pain management in spinal metastases: the role of percutaneous vertebral augmentation. *Annals of Oncology*, 22, 782-786.
- Katsanos, K., Sabharwal, T., & Adam, A. (2010). Percutaneous cementoplasty. *Seminars in Interventional Radiology*, 27(2), 137-147.
- Kelekis, A., Lovblad, K. O., Mehdizade, A., Somon, T., Yilmaz, H., Wetzel, S. G., et al. (2005). Pelvic osteoplasty in osteolytic metastases: technical approach under fluoroscopic guidance and early clinical results. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 16, 81-88.
- Kent, M. S., Srom, A., London, C. A., & Seguin, B. (2004). Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 540-544.
- Kim, J. H., Kang, H. G., Kim, J. R., Lin, P. P., & Kim, H. S. (2011). Minimally invasive surgery of humeral metastasis using flexible nails and cement in high-risk patients with advanced cancer. *Surgical Oncology* (20), e32-37.
- Kivioja, A. H., Blomqvist, C., Hietaniemi, K., Trovik, C., Walloe, A., Bauer, H. F., et al. (2008). Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors. *Acta Orthopaedica*, 79 (1), 86-93.
- Knapp-Hoch, H. M., Fidel, J. L., Sellon, R. K., & Gavin, P. R. (2009). An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45, 24-32.
- Kuan Tat, S., Padrines, M., Théoleyre, S., Heymann, D., & Fortun, Y. (2004). IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 15, 49–60.
- Kuntz, C. A., Asselin, T. L., Dernell, W. S., Powers, B. E., Straw, R. C., & Withrow, S. J. (1998). Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: outcome in 17 dogs. *Veterinary Surgery*, 27, 417-422.
- Kurzman, I. D., MacEwen, E. G., Rosenthal, R. C., Fox, L. E., Keller, E. T., Helfand, C., et al. (1995). Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: Results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clinical Cancer Research*, 1, 1595-1601.
- Kyriakos, M., & Hardy, D. (1991). Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. *Cancer*, 68, 1170-1780.
- Lansdowne, J. L., Mehler, S. J., & Bouré, L. P. (2012). Minimally invasive abdominal and thoracic surgery: principles and instrumentation. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, E1-E9.
- Laredo, J. D., & Hamze, B. (2005). Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 26, 65-80.

- LaRue, S. M., Wrigley, R. H., & Powers, B. (1987). A review of the effects of radiation therapy on bone [abstract]. *Veterinary radiology*, 28(1), 17-22.
- LaRue, S. M., & Gillette, E. L. (2007). Radiation Therapy. In S. J. Withrow, & D. M. Vail, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed.). (pp. 193-210). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Lascelles, B. X., Dernell, W. S., Correa, M. T., Lafferty, M., Devitt, C. M., Kuntz, C. A., et al. (2005). Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Annals of Surgical Oncology*, 12(12), 1073-1083.
- Lascelles, B. X. (2007). Supportive care for the cancer patient - Section A: Management of chronic cancer pain. In S. J. Withrow, & D. M. Vail, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed.). (pp. 291-306). St. Louis: Saunders.
- Layton, K. F., Thielen, K. R., Koch, C. A., Luetmer, P. H., Lane, J. I., Wald, J. T., et al. (2007). Vertebroplasty, first 1000 levels of a single center - evaluation of the outcomes and complications. *American Journal of Neuroradiology* (28), 683– 689.
- Leclair, A., Gangi, A., Lacaze, F., Javier, R. M., Bonidan, O., Kempf, J. F., et al. (2000). Rapid chondrolysis after an intra-articular leak of bone cement in treatment of a benign acetabular subchondral cyst. *Skeletal Radiology*, 29(5), 275-278.
- Lester, P., & Gaynor, J. S. (2000). Management of cancer pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 951-966.
- Lewis, G. (2011). Viscoelastic properties of injectable bone cements for orthopaedic applications: State-of-the-art review. *Journal of Biomedical materials Research B: Applied Biomaterials*, 98B (1), 171-191.
- Lieberman, I. H., Togawa, D., & Kayanja, M. M. (2005). Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *The Spine Journal*, 5, 305S–316S.
- Lindner, N., Ozaki, T., Hillmann, A., Blasius, S., & Winkelmann, W. (1996). Adjuvant local treatment of parosteal osteosarcoma. *International Orthopaedics*, 20(4), 233-236.
- Liptak, J. M., Dernell, W. S., Ehrhart, N., & Withrow, S. J. (2004a). Canine appendicular osteosarcoma: Diagnosis and palliative Treatment. *Compendium on Continuing Education for Practicing Veterinarian*, 26, 172-183.
- Liptak, J. M., Dernell, W. S., Straw, R. C., Jameson, V. J., Lafferty, M. H., Rizzo, S. A., et al. (2004b). Intercalary bone grafts for joint and limb preservation in 17 dogs with high-grade malignant tumors of the diaphysis. *Veterinary Surgery*, 33, 457-467.
- Liptak, J. M., Dernell, W. S., Lascelles, B. D., LaRue, S. M., Jameson, V. J., Powers, B. E., et al. (2004c). Intraoperative extracorporeal irradiation for limb sparing in 13 dogs. *Veterinary Surgery*, 33, 446-456.
- Liptak, J. M., Dernell, W. S., Ehrhart, N., Lafferty, M. H., Monteith, G. J., & Withrow, S. J. (2006). Cortical allograft and endoprosthesis for limb-sparing surgery in dogs with distal radial osteosarcoma: a prospective clinical comparison of two different limb-sparing techniques. *Veterinary Surgery*, 35, 518-533.
- Looney, A. (2010). Oncology pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 32-44.
- Luis, A. M., De Lucas, R. H., Morón, A. H., Lizarbe, E. F., García, S. S., Ocaña, C. V., et al. (2008). Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clinical Translational Oncology*, 10, 334-346.

- MacEwen, E. G., Kurzman, I. D., Rosenthal, R. C., Smith, B. W., Manley, P. A., Roush, J. K., et al. (1989). Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide [abstract]. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(12), 935-938.
- Mach, D. B., Rogers, S. D., Sabino, M. C., Luger, N. M., Schwei, M. J., Pomonis, J. D., et al. (2002). Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*, 113(1), 155-166.
- Maeda, M., Bryant, M. H., Yamagata, M., Earle, J. D., & Chao, E. S. (1988). Effects of irradiation on cortical bone and their time-related changes: a biomechanical and histomorphological study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 70-A(3), 392-399.
- Malek, F., Krueger, P., Hatmi, Z. N., Malayeri, A. A., Faezipour, H., & O'Donnell, R. J. (2006). Local control of long bone giant cell tumour using curettage, burring and bone grafting without adjuvant therapy. *International Orthopaedics*, 30, 495-498.
- Malone, S., O'Sullivan, B., Catton, C., Bell, R., Fornasier, V., & Davis, A. (1995). Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 33(3), 689-694.
- Mankin, H. J., Hornicek, F. J., Ortiz-Cruz, E., Villafuerte, J., & Gebhardt, M. C. (2005). Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6756-6762.
- Marconato, L. (2009). *Principi di Chemioterapia in Oncologia*. Milano: Polletto Editore s.r.l.
- Marenzana, M., Shipley, A. M., Squitiero, P., Kunkel, J. G., & Rubinacci, A. (2005). Bone as an ion exchange organ: Evidence for instantaneous cell-dependent calcium efflux from bone not due to resorption. *Bone*, 37, 545-554.
- Marui, T., Yamamoto, T., Yoshihara, H., Kurosaka, M., Mizuno, K., & Akamatsu, T. (2001). De novo malignant transformation of giant cell tumor of bone. *Skeletal Radiology*, 30, 104-108.
- Masala, S., Volpi, T., Fucci, F. P., Cantonetti, M., Postorino, M., & Simonetti, G. (2011). Percutaneous osteoplasty in the treatment of extraspinal painful multiple myeloma lesions. *Support Care Cancer*, 19, 957-962.
- Massin, P., Bocquet, L., Hutten, D., Badelon, O., & Duparc, J. (1995). Radiographic and histologic observations of autoclaved and non autoclaved allografts in the distal femoral metaphysis in dogs. *Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur*, 81(3), 189-197.
- Mathis, J. M., Barr, J. D., Belkoff, S. M., Barr, M. S., Jensen, M. E., & Deramond, H. (2001). Percutaneous vertebroplasty: A developing standard of care for vertebral compression fractures. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 373-381.
- Mathis, J. (2003). Percutaneous Vertebroplasty: Complication Avoidance and Technique Optimization. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 1697-1706.
- Mayer, M. N., & Grier, C. K. (2006). Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 47, 707-709.
- McEntee, M. C. (1997). Radiation therapy in the management of bone tumors. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 27(1), 131-138.

- McEntee, M. C., Page, R. L., Théon, A., Erb, H. N., & Thrall, D. E. (2004). Malignant tumor formation in dogs previously irradiated for acanthoma epulis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(4), 357-361.
- McEntee, M. C. (2006). Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 94-109.
- McGraw, J. K., Heatwole, E. V., Strnad, B. T., Silber, J. S., Patzilk, S. B., & Boorstein, J. M. (2002). Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(2), 149-153.
- McMahon, M., Mathie, T., Stingle, N., Romansik, E., Vail, D., & London, C. (2011). Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 511-517.
- McNiel, E. A., & LaRue, S. M. (1998). Principles of adjunctive radiation therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(1), 33-37.
- Mei, J., Gao, Y. S., Wang, S. Q., & Cai, X. -S. (2009). Malignant transformation of aneurysmal bone cysts: a case report. *Chinese Medical Journal*, 122(1), 110-112.
- Mendenhall, W. M., Zlotecki, R. A., Gibbs, C. P., Reith, J. D., Scarborough, M. T., & Mendenhall, N. P. (2006). Aneurysmal bone cyst. *American Journal of Clinical Oncology*, 29(3), 311-315.
- Mercadante, S. (1997). Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*, 69, 1-18.
- Mikami, Y., Numaguchi, Y., Kobayashi, N., Fuwa, S., Hoshikawa, Y., & Saida, Y. (2011). Therapeutic effects of percutaneous vertebroplasty for vertebral metastases. *Japanese Journal of Radiology*, 29, 202-206.
- Minard, D., Vallée, J. N., Cormier, E., & Chiras, J. (2001). Percutaneous coaxial transpedicular biopsy of vertebral body lesions during vertebroplasty. *Neuroradiology*, 43, 409-412.
- Misdorp, W., & van der Heul, R. O. (1976). Tumors of bones and joints. *Bulletin of the World Health Organization*, 53, 265-282.
- Molloy, S., Mathis, J. M., & Belkoff, S. M. (2003). The effect of vertebral body percentage fill on mechanical behavior during percutaneous vertebroplasty [abstract]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 28(14), 1549-1554.
- Molloy, S., Riley III, L., & Belkoff, S. M. (2005). Effect of cement volume and placement on mechanical-property restoration resulting from vertebroplasty. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 401-404.
- Moore, A. S., Dernell, W. S., Ogilvie, G. K., Kristal, O., Elmslie, R., Kitchell, B., et al. (2007). Doxorubicin and BAY 12-9566 for the Treatment of Osteosarcoma in Dogs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 783-790.
- Morello, E., Buracco, P., Martano, M., Peirone, B., Capurro, C., Valazza, A., et al. (2001). Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 42, 61-66.
- Morello, E., Vasconi, E., Martano, M., Peirone, B., & Buracco, P. (2003). Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Veterinary Surgery*, 32, 539-544.

- Morello, E., Martano, M., & Buracco, P. (2011). Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. *The Veterinary Journal*, 189, 268-277.
- Mousavi, P., Roth, S., Finkelstein, J., Cheung, G., & Whyne, C. (2003). Volumetric quantification of cement leakage following percutaneous vertebroplasty in metastatic and osteoporotic vertebrae - abstract. *Journal of Neurosurgery*, 99, 56-59.
- Mueller, F., Poirier, V., Melzer, K., Nitzl, D., Roos, M., & Kaser-Hotz, B. (2005). Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs. *In Vivo*, 19, 713-716.
- Mukherjee, S., & Lee, Y. P. (2011). Current concepts in the management of vertebral compression fractures. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 21(3), 251-260.
- Mullins, M. N., Lana, S. E., Dernell, W. S., Ogilvie, G. K., Withrow, S. J., & Ehrhart, E. J. (2004). Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 859-865.
- Munk, P. L., Rashid, F., Heran, M. K., Papirny, M., Liu, D. M., Malfair, D., et al. (2009). Combined cementoplasty and radiofrequency ablation in the treatment of painful neoplastic lesions of bone. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20, 903-911.
- Muscolo, D. L., Ayerza, M. A., & Aponte-Tinao, L. A. (2001). Mini-symposium: Benign musculoskeletal tumors - (iv) Giant cell tumors of bone. *Current Orthopaedics*, 15, 41-50.
- Nebbia, J. F., Ortholan, C., & Gerard, J. P. (2005). Radiotherapy in cancer pain management. *European Journal of Cancer Supplements*, 3(3), 87-96.
- Nieuwenhuijse, M. J., Van Erkel, A. R., & Dijkstra, P. S. (2011). Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: identification of risk factors. *The Spine Journal*, 11, 839-848.
- Nomura, K., & Sato, K. (1997). Pelvic aneurysmal bone cyst in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 59(11), 1027-1030.
- Nussbaum, D. A., Gailloud, P., & Murphy, K. (2004). The chemistry of acrylic bone cements and implications for clinical use in image-guided therapy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 15, 121-126.
- Oliveira, A. M., Hsi, B. L., Weremowicz, S., Rosenberg, A. E., Cin, P. C., Joseph, N., et al. (2004). USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer research*, 64, 1920-1923.
- Oliveira, A. M., Chou, M. M., Perez-Atayde, A. R., & Rosenberg, A. E. (2006). Aneurysmal bone cyst: a neoplasm driven by upregulation of the USP6 oncogene. *Journal of Clinical Oncology*, 24(1), e1.
- Ozaki, T., Hillmann, A., Lindner, N., & Winkelmann, W. (1997). Cementation of primary aneurysmal bone cysts [Abstract]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 337, 240-248.
- Panagopoulos, I., Mertens, F., Löfvenberg, R., & Mandahl, N. (2008). Fusion of the COL1A1 and USP6 genes in a benign bone tumor. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 180(1), 70-73.
- Paoloni, M. C., & Khanna, C. (2007). Comparative oncology today. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37, 1023-1032.

- Papagelopoulos, P. J., Mavrogenis, A. F., & Soucacos, P. N. (2007). Evaluation and treatment of pelvic metastases. *Injury: International Journal of the Care of the Injured*, 38, 509-520.
- Peh, W. C., & Gilula, L. A. (2003). Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications and technique. *The British Journal of Radiology*, 76, 69-75.
- Peh, W. G., & Gilula, L. A. (2005). Percutaneous vertebroplasty: an update. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 26, 52-64.
- Pernell, R. T., Dunstan, R. W., & DeCamp, C. E. (1992). Aneurysmal bone cyst in a six-month-old dog [abstract]. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 201(12), 1897-1899.
- Peters, C. M., Lindsay, T. H., Pomonis, J. D., Luger, N. M., Ghilardi, J. R., Sevcik, M. A., et al. (2004). Endothelin and the tumorigenic component of bone cancer pain. *Neuroscience*, 126, 1043-1052.
- Peters, C. M., Ghilardi, J. R., Keyser, C. P., Kubota, K., Lindsay, T. H., Luger, N. M., et al. (2005). Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Experimental Neurology*, 193, 85-100.
- Plumb, D. C. (2005). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (5th ed). Iowa: Blackwell Publishing.
- Pollard, R., & Puchalski, S. (2011). CT contrast media and applications. In T. schwarz, & J. Saunders, *Veterinary Computed Tomography* (pp. 57-60). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Pooya, H. A., Séguin, B., Mason, D. R., Walsh, P. J., Taylor, K. T., Kass, P. H., et al. (2004). Biomechanical comparison of cortical radial graft versus ulnar transposition graft limb-sparing techniques for the distal radial site in dogs. *Veterinary Surgery*, 33, 301-308.
- Prasad, S. C., Ames, T. E., Howard, T. B., Bassano, D. A., Chung, C. T., King, G. A., et al. (1984). Dose enhancement in bone in electron beam therapy [abstract]. *Radiology*, 151(2), 513-516.
- Race, A., Mann, K. A., & Edidin, A. A. (2007). Mechanics of bone/PMMA composite structures: An in vitro study of human vertebrae. *Journal of Biomechanics*, 40, 1002-1010.
- Ramirez III, O., Dodge, R. K., Page, R. L., Price, G. S., Hauck, M. L., LaDue, T. A., et al. (1999). Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40(4), 517-522.
- Rogers, M. J., Gordon, S., Benford, H. L., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Monkkonen, J., et al. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88, 2961-2978.
- Rosenberg, A. E. (2005). Bones, joints and soft tissue tumors. In V. Kumar, A. K. Abbas, & N. Fausto, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed) (pp. 1273-1346). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Rosenberg, A. E., & Roth, S. I. (2007). Bone. In S. E. Mills, *Histology for pathologists* (3rd ed). (pp. 75-95). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a wolters Kluwer business.
- Rosol, T. J., Tannehill-Gregg, S. H., LeRoy, B. E., Mandi, S., & Contag, C. H. (2003). Animal models of bone metastasis. *Cancer Supplement*, 97(3), 748-757.

- Rovesti, G. L., Bascucci, M., Schmidt, K., & Marcellin-Little, D. J. (2002). Limb sparing using a double bone-transport technique for treatment of a distal tibial osteosarcoma in a dog. *Veterinary Surgery*, 31, 70-77.
- Rowell, J. L., MacCarthy, D. O., & Alvarez, C. E. (2011). Dog models of naturally occurring cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 17(7), 380-388.
- Ruggieri, P., Mavrogenis, A. F., Ussia, G., Angelini, A. A., Papagelopoulos, P. J., & Mercuri, M. (2010). Recurrence after and complications associated with adjuvant treatments for sacral giant cell tumor. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468, 2954-2961.
- Ruíz, D. S., Burkhardt, K., Jean, B., Muster, M., Martin, J. B., Bouvier, J., et al. (1999). Pathology findings with acrylic implants. *Bone*, 25(2), 85S-90S.
- Ruka, W., Rutkowski, P., Morysinski, T., Nowecki, Z., Zdzenicki, M., Makula, D., et al. (2010). The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. *International Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(2), 494-498.
- Saam, D. E., Liptak, J. M., Stalber, M. J., & Chun, R. (2011). Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238, 195-206.
- Sarierler, M., Cullu, E., Yurekli, Y., & Birincioglu, S. (2004). Bone cement treatment for aneurysmal bone cyst in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 66(9), 66(9):1137-1142, 1137-1142.
- Schwarz, T., & Puchalski, S. (2011). Interventional CT. In T. Schwarz, & J. Saunders, *Veterinary Computed Tomography* (pp. 81-87). Oxford: Willey-Blackwell.
- Schultz, K. (2007). Diseases of the joints. In T. W. Fossum et al., *Small Animal Surgery* (3rd ed.). (pp. 1143-1315). Missouri: Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier inc.
- Schwei, M. J., Rogers, S. D., Salak-Johnson, J. L., Finke, M. P., Ramnaraine, M. L., Clohisy, D. R., et al. (1999). Neurochemical and Cellular Reorganization of the Spinal Cord in a Murine Model of Bone Cancer Pain. *The Journal of Neuroscience*, 15(24), 10886-10897.
- Séguin, B., Walsh, P. J., Mason, D. R., Wisner, E. R., Parmenter, J. L., & Dernell, J. L. (2003). Use of an ipsilateral vascularized ulnar transposition autograft for limb-sparing surgery of the distal radius in dogs: an anatomic and clinical study. *Veterinary Surgery*, 32, 69-79.
- Selvarajah, G. T., & Kirpensteijn, J. (2010). Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *The Veterinary Journal*, 185, 28-35.
- Seppäläinen, A. M., & Rajaniemi, R. (1984). Local neurotoxicity of methyl methacrylate among dental technicians [abstract]. *American Journal of Industrial Medicine*, 5(6), 471-477.
- Shimada, A., Yanagida, M., Umemura, T., Tsukamoto, S., & Suganuma, T. (1996). Aneurysmal bone cyst in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 58 (10), 1037-1038.
- Siegel, S., & Cronin, K. L. (1997). Palliative radiotherapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(1), 149-155.
- Siyong, K., & Suh, T. S. (2006). Imaging in radiation therapy. *Nuclear Engineering and Technology*, 38(4), 327-342.

- Spodnick, G. J., Berg, J., Schelling, S. H., Couto, G., Harvey, H. J., Henderson, R. A., et al. (1992). Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988) [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(7), 995-999.
- Stallmeyer, M. B., Zoarski, G. H., & Obuchowski, A. M. (2003). Optimizing patient selection in percutaneous vertebroplasty. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 14, 683-696.
- Studdert, V. P., Gay, C. C., & Blood, D. C. (2011). *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary* (3 ed.). Edinburgh: Elsevier, Inc.
- Sugimoto, M., Takahashi, S., Toguchida, J., Kotoura, Y., Shibamoto, Y., & Yamamuro, T. (1991). Changes in bone after high-dose irradiation: biomechanics and histomorphology. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 73-B, 492-497.
- Sun, G., Jin, P., Li, M., Lu, Y., Ding, J., Liu, W., et al. (2011). Percutaneous cementoplasty for painful osteolytic humeral metastases: initial experience with an innovative technique. *Skeletal Radiology*, 40, 1345-1348.
- Szendrói, M., Arató, G., Hüttl, K., & Szavcsur, P. (1998). Aneurysmal bone cyst: its pathogenesis based on angiographic, immunohistochemical and electron microscopic studies. *Pathology oncology Research*, 4(4), 277-281.
- Takahashi, S., Sugimoto, M., Kotoura, Y., Sasai, K., Oka, M., & Yamamuro, T. (1994). Long-term changes in the haversian systems following high-dose irradiation: an structural and quantitative histomorphological study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 76-A(5), 722-738.
- Tancioni, F., Lorenzetti, M. A., Navarria, P., Pessina, F., Draghi, R., Pedrazzoli, P., et al. (2011). Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art. *The Journal of Supportive Oncology*, 9, 4-10.
- Thang, N. T., Abdo, G., Martin, J. B., Seium-Neberay, Y., Yilmaz, H., Verbist, M. C., et al. (2008). Percutaneous cementoplasty in multiple myeloma: a valuable adjunct for pain control and ambulation maintenance. *Support Care Cancer*, 16, 891-896.
- Thompson, J. P., & Fugent, M. J. (1992). Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990) [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(4), 531-533.
- Thompson, K. G., & Pool, R. R. (2002). Tumors of bones. In D. J. Meuten, *Tumors in Domestic Animals* (4th ed.). (pp. 245-317). Iowa: Iowa State Press - A Blackwell Publishing Company.
- Thompson, K. (2007). Bone and joints. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals* (5th ed). (pp. 1-129). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Thornburg, L. P. (1979). Giant cell tumor of bone in a cat. *Veterinary Pathology*, 16, 255-257.
- Thrall, D. E. (1997). Biologic basis of radiation therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(1), 22-35.
- Togawa, D., Bauer, T. W., Lieberman, I. H., & Takikawa, S. (2003). Histologic evaluation of human vertebral bodies after vertebral augmentation with polymethyl methacrylate [abstract]. *Spine (Philadelphia, Pa. 1976)*, 28(14), 1521-1527.
- Toyota, N., Naito, A., Kakizawa, H., Hieda, M., Hirai, N., Tachikake, T., et al. (2005). Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone

- metastases: initial experience. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 28, 578-583.
- Tschirhart, C. E., Roth, S. E., & Whyne, C. M. (2005). Biomechanical assessment of stability in the metastatic spine following percutaneous vertebroplasty: effects of cement distribution patterns and volume. *Journal of Biomechanics*, 38, 1582-1590.
- Tse, L. F., Wong, K. C., Kumta, S. M., Huang, L., Chow, T. C., & Griffith, J. F. (2008a). Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study. *Bone*, 42, 68-73.
- Tse, L. F., Ek, E. T., Slavin, J. L., Schlicht, S. M., & Choong, P. F. (2008b). Intraosseous angiosarcoma with secondary aneurysmal bone cysts presenting as an elusive diagnostic challenge. *International Seminars in Surgical Oncology*, 5, 10-14.
- Tseng, Y. Y., Lo, Y. L., Chen, L. H., Lai, P. L., & Yang, S. T. (2008). Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of pain induced by metastatic spine tumor. *Surgical Neurology*, 70 (S1), 78-84.
- van de Luitgaarden, A. M., Veth, R. H., Slootweg, P. J., Wijers-Koster, P. M., Kool, L. S., Bovee, J. M., et al. (2009). Metastatic potential of an aneurysmal bone cyst. *Virchows Arch*, 455, 455-559.
- Vasconcelos, C., Gailloud, P., Martin, J. B., & Murphy, K. J. (2001). Transient arterial hypotension induced by polymethylmethacrylate injection during percutaneous vertebroplasty. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 12(8), 1001-1002.
- Vergel De Dios, A. M., Bond, J. R., Shives, T. C., McLeod, R. A., & Unni, K. K. (1992). Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer*, 69, 2921-2931.
- Vignoli, M., Ohlerth, S., Rossi, F., Pozzi, L., Terragni, R., Corlazzoli, D., et al. (2004). Computed tomography-guided fine-needle aspiration and tissue-core biopsy of bone lesions in small animals. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45 (2), 125-130.
- Wada, T., Kaya, M., Nagoya, S., Kawaguchi, S., Isu, K., Yamashita, T., et al. (2002). Complications associated with bone cementing for the treatment of giant cell tumors of bone. *Journal of Orthopaedic Science*, 7, 194-198.
- Walter, C. U., Dernell, W. S., LaRue, S. M., Lana, S. E., Lafferty, M. H., LaDue, T. A., et al. (2005). Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(1), 1-7.
- Watson, C. L., & Lucroy, M. D. (2002). Primary appendicular bone tumors in dogs. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 129, 128-147.
- Weisbrode, S. E. (2007). Bone and Joints. In M. D. McGavin, & J. F. Zachary, *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (4th ed.). (pp. 1041-1105). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Werner, M. (2006). Giant cell tumor of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *International Orthopaedics*, 30, 484-489.
- Withrow, S. J., Thrall, D. E., Straw, R. C., Powers, B. E., Wrigley, R. H., LaRue, S. M., et al. (1993). Intra-arterial cisplatin with or without radiation in limb-sparing for canine osteosarcoma. *Cancer*, 71, 2484-2490.
- Wong, W., & Mathis, J. (2002). Commentary: Is Intraosseous Venography a Significant Safety Measure in Performance of Vertebroplasty? *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13, 137-138.

- Ye, Y., pringle, L. M., Lau, A., Riquelme, D. N., Wang, H., Jiang, T., et al. (2010). TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NFκB. *Oncogene*, 29(25), 3619-3629.
- Yoneda, T., Hata, K., Nakanishi, M., Nagae, M., Nagayama, T., Wakabayashi, H., et al. (2011). Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone*, 48, 100-105.
- Zhang, W. B., Zheng, L. W., Chua, D., & Cheung, L. K. (2010). Bone Regeneration After Radiotherapy in an Animal Model. *Journal of Oral Maxillofacial Surgeons*, 68, 2802-2809.

ANEXOS

Anexo I – Informação V-FIX (PMMA)

V-FIX

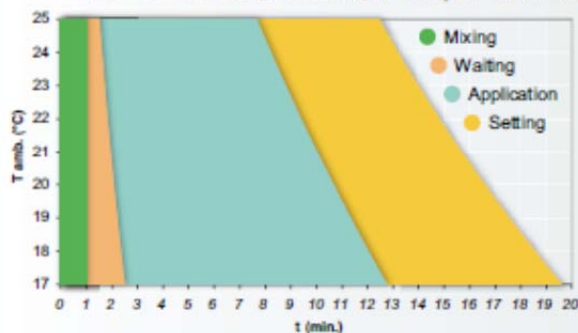
special purpose radio opaque bone cement for percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty procedures

Excellent mechanical properties:

V-fix is exposed to high mechanical stress. Mechanical properties should therefore be tested for compressive strength, bending strength and bending modulus, according to ISO 5833. The results obtained with specific trials, are well above those required by ISO 5833.

Optimized viscosity and handling phase for vertebroplasty:

V-Fix has a long working phase, and this propriety is very important because allows to have a lot of time to do a great operation and a safer injection of cement into a vertebral body. Handling properties are highly dependent on the temperature of both the bone cement and the operating room. Higher room temperatures make for a shorter working phase and a faster setting time. V-Fix can be mixed in a closed or open vacuum system.



MAIN FEATURES

- Low heat generation rate allows the pain reduction without risk of a heat necrosis
- 45 seconds of short mixing phase
- Optimal viscosity
- High resistance by compression strength
- High concentration of radiocontrast agent allows a best control during operation
- V-fix stabilizes the vertebra persistent and reduces the risk of new fractures

G-21 S.r.l
 41039 San Possidonio (MO) - ITALY
 tel. +39 0535 30312 fax +39 0535 417332
 e-mail: info@g-21-it www.g-21.it

